E. Breitmaier

Alkaloide

Springer Fachmedien
Wiesbaden GmbH



Teubner Studienbücher Chemie

E. Breitmaier
Alkaloide

Teubner Studienbücher Chemie

Herausgegeben von
Prof. Dr. rer. nat. Christoph Elschenbroich, Marburg
Prof. Dr. rer. nat. Friedrich Hensel, Marburg
Prof. Dr. phil. Henning Hopf, Braunschweig

Die Studienbücher der Reihe Chemie sollen in Form einzelner Bausteine grundlegende und weiterführende Themen aus allen Gebieten der Chemie umfassen. Sie streben nicht die Breite eines Lehrbuchs oder einer umfangreichen Monographie an, sondern sollen den Studenten der Chemie – aber auch den bereits im Berufsleben stehenden Chemiker – kompetent in aktuelle und sich in rascher Entwicklung befindende Gebiete der Chemie einführen. Die Bücher sind zum Gebrauch neben der Vorlesung, aber auch – da sie häufig auf Vorlesungsmanuskripten beruhen – anstelle von Vorlesungen geeignet. Es wird angestrebt, im Laufe der Zeit alle Bereiche der Chemie in derartigen Lehrbüchern vorzustellen. Die Reihe richtet sich auch an Studenten anderer Naturwissenschaften, die an einer exemplarischen Darstellung der Chemie interessiert sind.

Alkaloide

Betäubungsmittel, Halluzinogene und andere Wirkstoffe, Leitstrukturen aus der Natur

Von Prof. Dr. rer. nat. Eberhard Breitmaier
Universität Bonn



Springer Fachmedien Wiesbaden GmbH 1997

Prof. Dr. rer. nat. Eberhard Breitmaier

Studium in Tübingen, Promotion 1966, anschließend Post-Doctoral-Fellow und Assistant Professor im Department of Chemistry, University of Houston, Texas, USA, Habilitation 1971 (organische Chemie). Univ.-Dozent und apl. Professor an der Universität Tübingen, seit 1975 Professor an der Universität Bonn (organische Chemie und instrumentelle Analytik).

Anschrift: Kekulé-Institut für Organische Chemie und Biochemie
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
Gerhard-Domagk-Straße 1
D-53121 Bonn

Titelbild: zur Opiumgewinnung angeritzte Mohnkapsel
nach T. Amann und M. H. Zenk, „Endogenes Morphin, Schmerzmittelsynthese in Mensch und Tier", Abb. 1, Deutsche Apotheker Zeitung *136* (1996) Nr. 7, S. 519, mit freundlicher Genehmigung des Deutschen Apotheker Verlags, Stuttgart

Die Deutsche Bibliothek – CIP-Einheitsaufnahme

Breitmaier, Eberhard:
Alkaloide : Betäubungsmittel, Halluzinogene und andere Wirkstoffe, Leitstrukturen aus der Natur / Eberhard Breitmaier.

(Teubner-Studienbücher : Chemie)
ISBN 978-3-519-03542-8 ISBN 978-3-322-96361-1 (eBook)
DOI 10.1007/978-3-322-96361-1

Ursprünglich erschienen bei B.G. Teubner, Stuttgart 1997

Vorwort

Alkaloide sind pharmakologisch vielseitig aktive und entsprechend anwendbare Wirkstoffe überwiegend pflanzlicher Herkunft. Die meisten Lehrbücher der organischen, pharmazeutischen und heterocyclischen Chemie skizzieren nur wenige typische Vertreter. Andererseits sind einige mehrbändige, teilweise jährlich aktualisierte Fortschrittsberichte über diese Naturstoffklasse für einen Einstieg zu umfangreich und unübersichtlich, für den Spezialisten freilich unentbehrliche Faktensammlungen und bequeme Wege zu den Originalarbeiten. Die Lücke zwischen beiden Extremen soll der vorliegende Text füllen.

Zwei einleitenden Abschnitten zur Definition der Alkaloide und über ihre Isolierung aus pflanzlichem Material sowie einem Kapitel über ältere und neuere Methoden der Strukturaufklärung folgt eine nach chemischen Kriterien (heterocyclische und andere, nicht heterocyclische Grundskelette) geordnete Übersicht der bekanntesten Alkaloide, ihres Vorkommens in Pflanzen und anderen Organismen sowie ggf. ihrer pharmakologischen Wirkungen. Ein weiterer Abschnitt erläutert bisherige Erkenntnisse zur Biogenese einiger bedeutender Alkaloid-Klassen in Pflanzenfamilien neben chemotaxonomischen und ökochemischen Aspekten. Komplementär zu den Biosynthesen folgen einige nach didaktischen und methodischen Gesichtspunkten ausgewählte Totalsynthesen bekannter Alkaloide. Systematische, mit Grundkenntnissen der organischen Chemie gut nachvollziehbare retrosynthetische Zerlegungen sollen dabei zum besseren Verständnis der Synthesestrategien beitragen. Schließlich sind die Alkaloide Leitstrukturen, Vorbilder zur Entwicklung synthetischer Wirkstoffe; darunter sind Betäubungsmittel und Halluzinogene besonders bedeutend und bekannt. Dieser Thematik widmet sich ein letztes Kapitel über halbsynthetische und synthetische Opioide sowie über synthetische Rausch- und Suchtstoffe.

Der Text entwickelte sich aus Spezialvorlesungen, die bei den Studenten reges Interesse fanden. Er ist weder umfassend noch zu tiefschürfend, vielmehr ein Versuch, den Konflikt zwischen naturgegebener Fülle des Stoffes und erwünschter Darstellungstiefe in möglichst übersichtlicher und einprägsamer Form zu lösen.

Dank gebührt der *Deutschen Forschungsgemeinschaft*, Bonn, für die Förderung einiger eigener Arbeiten, sowie Herrn *Prof. Dr. G. Rücker*, Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, Herrn *Prof. Dr. K.-A. Kovar*, Pharmazeutisches Institut der Universität Tübingen, und Herrn *Prof. Dr. H. Hopf*, Institut für Organische Chemie der Universität Braunschweig, für wertvolle Hinweise und die kritische Durchsicht der zur Realisierung eines günstigen Verkaufspreises elektronisch erstellten Druckvorlage. Weitere Korrektur- und Verbesserungsvorschläge für eine eventuelle Neuauflage werden gerne entgegengenommen.

Bonn, im Sommer 1997, *E. Breitmaier*

Inhaltsverzeichnis

1 Der Begriff Alkaloid

Als Alkaloide [1-8] werden mehr als 6000 stickstoffhaltige Naturstoffe überwiegend pflanzlicher, seltener tierischer Herkunft bezeichnet, die häufig alkalisch reagieren, und bereits in kleinen Dosen auf den menschlichen Organismus wirken, z.B. beruhigend, anregend, gefäßverengend, gefäßerweiternd, krampflösend, schmerzbetäubend, auch psychoaktiv, d.h. euphorisierend bis halluzinogen. Einige Vertreter werden ihrer Wirkung oder ihrem Wirkungsprofil entsprechend angewendet.

Trotz der Bezeichnung „Alkaloide“ (von *arabisch kalaja* = brennen und *griechisch* ειδοσ = aussehen) reagieren keineswegs alle Vertreter alkalisch. (–)-*Nicotin*, das Hauptalkaloid der Tabakpflanze *Nicotiana tabacum* ist z.B. eine starke Base, während *Ricinin* aus *Ricinus communis*, das ebenfalls zu den Pyridin-Alkaloiden zählt, als Lactam nicht basisch reagiert.

(–)-Nicotin

Ricinin

Die meisten stickstoffhaltigen Naturstoffe, z.B. biogene Amine, Aminosäuren, Peptide, Proteine, Aminozucker, stickstoffhaltige Antibiotika natürlicher Herkunft sowie Nucleotide, Nucleoside und Nucleobasen zählen nicht zu den Alkaloiden. Andererseits sind spezielle Aminosäuren (Asparaginsäure, Ornithin, Lysin, Phenylalanin, Tyrosin, Tryptophan) die Vorstufen der Alkaloid-Biosynthese im pflanzlichen Organismus, und viele β-Phenylethylamin- und Tryptamin-Derivate pflanzlicher oder tierischer Herkunft werden als Alkaloide eingestuft. Bekannte Beispiele sind die Halluzinogene *Mescalin* aus dem Peyotl-Kaktus *Lophophora Williamsii* sowie *Bufotenin*, das Hautsekret der Aga-Kröte *Bufo marinus.*

Mescalin

Bufotenin

Bestimmte Cyclopeptide (Peptidalkaloide) und Lactame biogener Polyamine werden wegen ihres Wirkungsprofils den Alkaloiden zugeordnet. Umstritten ist die Einordnung der vom Purin abgeleiteten Stimulantien *Coffein*, *Theobromin* und *Theophyllin* in Kaffee, Tee und Kakao.

Viele Alkaloide mit β-Phenylethylamin-, Tryptamin-, Indol- und Isochinolin-Grundskelett sind Halluzinogene. Aber nicht alle psychoaktiven Naturstoffe sind Alkaloide und enthalten Stickstoff. Ein bekanntes Beispiel ist *Δ^9-Tetrahydrocannabinol* (THC), halluzinogener Wirkstoff der Drogen *Haschisch* und *Marihuana*, die aus dem indischen Hanf *Cannabis sativa* var. *indica* gewonnen werden.

Δ^9-Tetrahydrocannabinol

Der Begriff Alkaloid ist also nicht besonders präzise. Dementsprechend willkürlich werden Naturstoffe überwiegend pflanzlicher aber auch tierischer Herkunft nach chemischen Kriterien als ***Alkaloide*** eingeordnet, wenn sie ***entweder Heterocyclen*** (wie Pyrrolidin, Piperidin, Pyridin, Indol, Isochinolin, Chinolin) ***oder Arylethylamine*** (β-Phenylethylamin, Tryptamin) ***oder beide Merkmale zusammen*** enthalten. Besonders häufig kommen *heterocyclische Alkaloide* in den Pflanzen vor; man unterteilt sie weiter nach ihren *Stammheterocyclen* (z.B. *Indol-* und *Isochinolin*-Alkaloide). Zu den *nicht heterocyclischen Alkaloiden* gehören einige acyclische Amine, z.B. die *β-Phenylethylamine* und *Tryptamine* sowie *Polyamin-Derivate* und spezielle *Cyclopeptide*. Durch ihr besonderes Kohlenstoff-Gerüst ausgewiesen sind die *Terpen-* und *Steroid-Alkaloide*, die sich durch einen *eingebauten Heterocyclus* oder eine *Seitenkette* mit *Amino-* oder *Amido-Funktion* zum Alkaloid qualifizieren.

Die allgemein akzeptierten Bezeichnungen der Alkaloide mit der Endsilbe *in* (deutsch) bzw. *ine* (englisch) sind meist Wortschöpfungen der Entdecker, die sich mehr oder weniger eng an der natürlichen Herkunft orientieren. Beispiele sind *Nicotin* aus der Tabakpflanze *Nicotiana tabacum* und *Bufotenin* aus dem Hautsekret der Aga-Kröte *Bufo marinus*. Seltener bringen sie eine bestimmte Wirkung zum Ausdruck wie *Morphin* von *Morpheus*, dem Gott der Träume nach OVID. Die systematische Bezeichnung der Alkaloide nach den IUPAC-Regeln der chemischen Nomenklatur, z.B. 3-(*N*-Methyl-2-pyrrolidinyl)pyridin anstelle von Nicotin, wäre für die interdisziplinäre Kommunikation (Chemie, Biologie, Pharmazie, Medizin, Kriminologie) unbrauchbar kompliziert, nichtssagend über Herkunft und Wirkung.

2 Vorkommen und Isolierung

Basische Alkaloide kommen in den Pflanzen meist als Salze pflanzlicher Säuren vor. Häufig sind Essig-, Oxal-, Milch-, Äpfel-, Wein-, Citronen-, Aconit- und Chinasäure:

L-(−)-Äpfelsäure Citronensäure Aconitsäure Chinasäure

Seltener wurden die Alkaloide in Form ihrer Glycoside isoliert. Das in Chile beheimatete Nachtschattengewächs *Shizanthus integrifolius* (Solanaceae) enthält z. B. ein Pyrrolidin-Alkaloid (Hygrinol) als α-Glycosid der Fucose (6-Deoxygalactose) [9].

[1-Methyl-2-(*N*-methyl-2-pyrrolidinyl)ethyl]-3-O-(2-methyl-1-oxo-2-butenyl)-α-D-fucopyranosid

Das Hauptproblem bei der Isolierung eines Alkaloids aus pflanzlichem Material ist die Gefahr, daß durch chemische Reaktion des natürlichen (genuinen) Alkaloids mit den Aufarbeitungs-Reagenzien Kunstprodukte (Artefakte) entstehen können, welche nicht mehr die Wirkung des Naturstoffes entfalten. Man muß daher unter schonenden Bedingungen arbeiten, also höhere Temperaturen, stark sauere oder alkalische Bedingungen, Alkylierungs- und Acylierungsmittel meiden und möglichst inerte Lösungsmittel verwenden.

Eine erste Analyse des Alkaloid-Gehalts von Pflanzenextrakten gelingt derzeit am bequemsten durch die Kombination der Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie (HPLC) und Massenspektrometrie (MS). Zur Aufklärung ihrer Struktur durch spektroskopische Methoden müssen neue Alkaloide rein und in ausreichenden Mengen aus den Extrakten isoliert werden.

Zur Isolierung der Alkaloide werden die getrockneten und gemahlenen Pflanzenteile (Blätter, Blüten, Rinde, Samen, Stiele, Wurzeln) zunächst mit Petrolether extrahiert (Abb. 1). Der Petroletherextrakt wird verworfen, das entfettete Material mit Ethanol oder Methanol extrahiert. Nach Eindampfen des Alkohols verbleibt der meist sirupöse Alkoholextrakt. Dieser wird im Zweiphasensystem aus Essigester und verdünnter wäßriger Weinsäure durch Ausschütteln im Scheidetrichter verteilt. Die Essigesterphase enthält neutrale bis schwach basische Alkaloide. Die Wasserphase wird mit Ammoniak oder Natriumcarbonat alkalisch gemacht, dann mit Essigester extrahiert. Die Essigesteresterphase enthält basische Alkaloide, die Wasserphase quartäre Ammonium-Ionen salzartig vorliegender Alkaloide. Die Rohfraktionen aus Essigesterphase I und II sowie der alkalischen Wasserphase werden chromatographisch weiter getrennt.

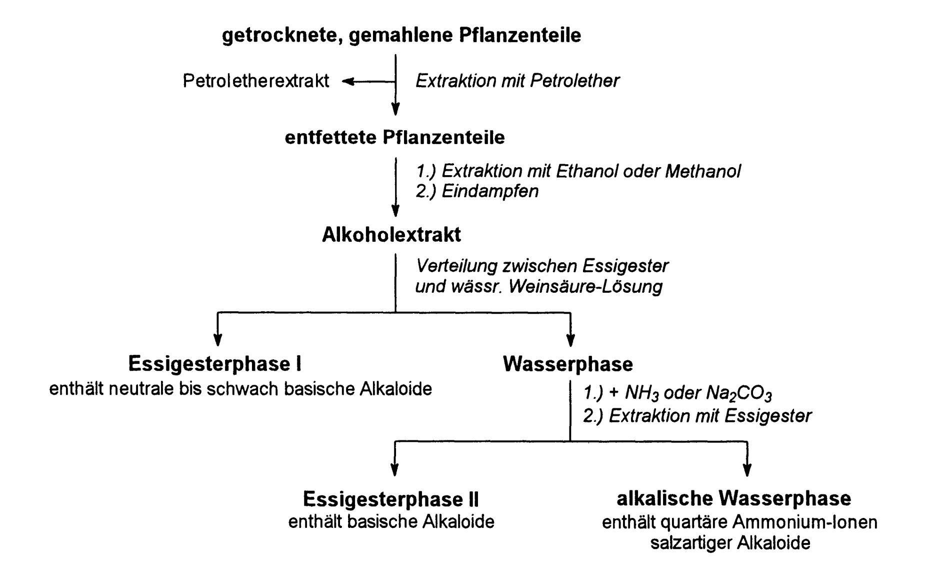


Abb. 1. Isolierung von Alkaloiden aus Pflanzenteilen

Viele Alkaloide lassen sich mit chromatographischen Methoden [10] direkt aus dem Alkohol-Extrakt gewinnen. In einem Trennungsgang, der sich u.a. für Tropan-Alkaloide gut bewährt hat, wird der Rohextrakt zunächst durch Säulenchromatographie vorgereinigt (Adsorbens: Kieselgel; Laufmittel: Chloroform : Methanol mit steigendem Ge-

halt an Methanol); dabei werden weniger polare Inhaltsstoffe wie Lipide und Terpene von der Rohfraktion der Alkaloide abgetrennt. Durch weitere Säulenchromatographie (bewährtes Adsorbens: Kieselgel; bewährtes Laufmittel: Chloroform : Methanol = 10:1) werden die Komponenten der Rohfraktion getrennt. Die erhaltenen Fraktionen werden durch Dünnschicht- (DC), besser durch Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie (HPLC) und Protonen-NMR-Spektroskopie auf Einheitlichkeit geprüft. Sind die Fraktionen uneinheitlich, wird am besten durch HPLC endgereinigt. Zur Detektion des Alkaloids im Eluat wird ein Durchfluß-Photometer oder besser ein Photodiodenarray-Detektor zur kontinuierlichen Aufnahme der UV-Spektren verwendet. Auf diese Weise gelingt die Isolierung der Alkaloide in Mengen von 1 - 10 mg, die zur Aufklärung mit spektroskopischen Methoden meist ausreichen.

3 Analytik und Strukturaufklärung

3.1 Chemischer Abbau

3.1.1 Chemischer Abbbau zur Klärung der absoluten Konfiguration

Zur Klärung der absoluten Konfiguration asymmetrischer C-Atome werden bis heute chemische Abbaumethoden angewendet, da sich die Molekülspektren von Enantiomeren nicht unterscheiden. Einfache Beispiele sind die Tabak-Alkaloide *Nicotin* und *Anabasin* [11] (Abb. 2).

Abb. 2. Zur absoluten Konfiguration des Nicotins und Anabasins

Beide Alkaloide drehen die Ebene linear polarisierten Lichts nach links, sind also *linksdrehend* und werden dementsprechend als *(–)-Nicotin* und *(–)-Anabasin* bezeichnet. Zur Bestimmung ihrer absoluten Konfiguration (R oder S) wurden beide Alkaloide mit Iodmethan am nucleophileren Pyridin-*N*-Atom methyliert. Anschließende Oxidation mit Kaliumhexacyanoferrat(III) führte zu den Pyridonen. Diese wurden mit Kaliumdichromat oxidativ zu Hygrinsäure bzw. Pipecolinsäure gespalten. Beide Spaltprodukte erwiesen sich durch Messung der optischen Drehung (Polarimetrie) als die linksdrehenden Enantiomeren. Aus (–)-Nicotin war demnach authentische (S)-(–)-

Hygrinsäure, aus (–)-Anabasin authentische (S)-(–)-Pipecolinsäure entstanden. Somit haben beide Alkaloide die gezeichnete (S)-Konfiguration (Abb. 2).

3.1.2 Chemischer Abbau zur Klärung der Konstitution

Früher wurden Alkaloide wie andere Naturstoffe fast ausschließlich mit chemischen Abbaureaktionen aufgeklärt [3]. Zur Aufklärung von Alkaloiden eignen sich Abbaureaktionen, welche die häufig auftretenden Pyrrolidin- und Piperidin-Ringe öffnen. Nach Identifizierung der Spaltprodukte wird aus diesen das Ausgangsalkaloid *rekonstruiert*. Abb. 3 illustriert drei Methoden des chemischen Abbaus von Alkaloiden am Beispiel des Indolizin-Alkaloids Tylophorin sowie die zur Konstitutionsaufklärung wesentliche Beziehung zwischen Ausgangs- und Spaltprodukt.

Abb. 3. HOFMANN-, EMDE- und V. BRAUN-Aubbau des Tylophorins

Unter dem EMDE-Abbau versteht man die reduktive Spaltung eines Tetraalkylammonium-Salzes, meist durch Natriumamalgam in Säure, zum tertiären Amin und Alkan. Aus cyclischen Aminen entstehen dabei offenkettige, gesättigte Amine.

Der seltener angewendete Bromcyan-Abbau nach VON BRAUN erzielt die Spaltung der NC-Bindung eines cyclischen Amins durch Bromcyan. Dabei bildet sich ein ω-Bromcyanamid. Dieses wird über die entsprechende Carbamidsäure zum sekundären ω-Bromamin hydrolysiert. Manchmal wird auch mit Lithiumaluminiumhydrid zum sekundären Amin reduziert.

Der bei Alkaloiden am häufigsten angewendete HOFMANN-Abbau ist die basenkatalysierte Spaltung einer Tetraalkylammonium-Verbindung in ein Alken und ein tertiäres Amin. Tetraalkylammonium-Salze erhält man durch erschöpfende Alkylierung, u.a. mit Methyliodid. Nach Ionenaustausch (Iodid gegen Hydroxid) erfolgt in der Hitze die HOFMANN-Eliminierung. Wegen der bevorzugten Eliminierung des acideren ß-Wasserstoff-Atoms (z.B. Allyl- und Benzyl-H vor Alkyl-H) führt der HOFMANN-Abbau meist zu einem einheitlichen Spaltprodukt, während die anderen Abbaureaktionen häufig Produktgemische ergeben (Abb. 3).

Heute stützt sich die Aufklärung von Alkaloiden überwiegend auf spektroskopische Methoden wie UV-, IR-, sowie vor allem NMR- und Massenspektrometrie. Auch RÖNTGEN-Kristallstrukturanalysen werden gelegentlich durchgeführt, sofern sich geeignete Einkristalle züchten lassen. Trotz dieser zeit- und substanzsparender Methoden kann man nicht völlig auf chemische Abbaumethoden verzichten. *Peduncularin*, das Hauptalkaloid der in Australien heimischen Pflanze *Aristotelia peduncularis*, ist ein Beispiel [12]. Aufgrund spektroskopischer Befunde wurde zunächst Indolylmethylmethylentetrahydropyrrolizin als Konstitution vorgeschlagen. Wäre diese Konstitution korrekt, so würde der HOFMANN-Abbau zu zwei Pyrrolidin-Derivaten führen:

Spaltung der Bindung a

Spaltung der Bindung b

Der HOFMANN-Abbau ergab jedoch ein 3-Ethenylindol-Derivat mit *trans*-Konfiguration der Substituenten an der CC-Doppelbindung. Als Zweitsubstituent an dieser CC-Doppelbindung erwies sich ein 2-Methylen-4-cyclohexenyl-Rest mit einer Methyl-*iso*-propylamino-Funktion in 3-Stellung. Aus diesem Abbauprodukt ließ sich die korrekte Konstitution des Peduncularins rekonstruieren [12].

$(CH_3)_2CH$ N CH_3 N H HOFMANN-Abbauprodukt ⟹ $(CH_3)_2CH$ N N H Peduncularin

3.2 UV- und Lichtabsorptionsspektroskopie

In der UV- und Lichtabsorptionsspektroskopie [13] wird die Extinktion ε oder deren Logarithmus, lg ε, als Funktion der Wellenlänge λ in nm aufgetragen (Abb. 4). Das UV-Spektrum des Peduncularins [12] (Formel s.o.) in Ethanol zeigt z. B. drei Absorptionsmaxima bei 223 (lg ε = 4.51), 281 (3.77) und 290 nm (3.71) welche den Indol-Ring des Alkaloids charakterisieren. Im UV-Spektrum des Cocain-Hydrochlorids (Abb 4) erkennt man die Benzoesäureester-Teilstruktur mit Absorptionsmaxima bei 201 (lg ε = 3.9), 230 (4.12), 273 (3.04) und 282 nm (3.01).

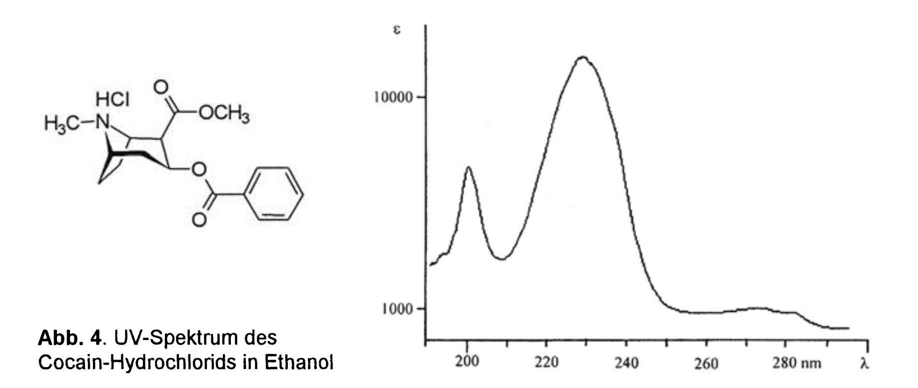


Abb. 4. UV-Spektrum des Cocain-Hydrochlorids in Ethanol

Beide Beispiele zeigen, daß die UV- und Lichtabsorptionsspektroskopie Chromophore, Aromaten und andere konjugierte π-Elektronensysteme in Alkaloiden anzeigt, jedoch keine Methode zur vollständigen Aufklärung der Struktur neuer Alkaloide ist. Gleichwohl eignet sie sich zur quantitativen Bestimmung von Alkaloiden in Lösung (Gehaltsbestimmung durch Photometrie) und zu der bereits erwähnten Detektion von Alkaloiden bei chromatographischen Trennungen.

3.3 IR-Spektroskopie

Einen etwas detailierteren Einblick in die Struktur eines Alkaloids gewähren die Schwingungsspektren, also je nach Art der Messung (Absorption oder Streuung) die Infrarot- (IR-) oder RAMAN-Spektroskopie [14]. Aufgetragen wird die prozentuale Durchlässigkeit gegen die Wellenzahl (Anzahl der Wellen pro cm, also cm^{-1}).

Im *IR-Spektrum* des Peduncularins [12] (Formel auf S. 19) bestätigen z.B. die Absorptionsbande der NH-Valenzschwingung bei 3490 cm^{-1} (Kürzel: ν_{NH}) sowie C=C-Valenzschwingungen ($\nu_{C=C}$) bei 1690, 1620, 1490 und 1460 cm^{-1} das Vorliegen eines Indol-Ringes; die Banden bei 1690 und 1620 cm^{-1} schließen auch eine oder oder mehrere Alken-Doppelbindungen nicht aus. Im Gegensatz zum UV-Spektrum zeigt das IR-Spektrum an einer weiteren Bande bei 895 cm^{-1} (*out-of-plane* CH-Deformationsschwingung, Kürzel: γ_{C-H}) deutlich die zusätzliche CC-Doppelbindung eines *cis*-Alkens im Ring.

Das Beispiel des Cocain-Hydrochlorids (Abb. 5) mag zeigen, welche Informationen zur Struktur ein IR-Spektrum hergibt: Die beiden Ester-Verknüpfungen erkennt man an den beiden Carbonyl-Valenzschwingungen ($\nu_{C=O}$ = 1730 und 1713 cm^{-1}) und an den Valenzschwingungen der CO-Einfachbindungen (ν_{C-O} = 1280 und 1267 cm^{-1} für die O-Acyl-Bindungen sowie ν_{C-O} = 1108 cm^{-1} für die O-Alkyl-Bindung). CH-Valenzschwingungen (ν_{C-H} = 3040 cm^{-1}) oberhalb 3000 cm^{-1} charakterisieren den benzoiden Ring; aliphatische CH-Bindungen werden durch Banden etwas unterhalb 3000 cm^{-1} angezeigt (ν_{C-H} = 2980-2900 cm^{-1}). Daß der Benzen-Ring monosubstituiert ist, zeigen zwei *out-of-plane*-Deformationsschwingungen (γ_{C-H}) bei 731 (stark) und 690 cm^{-1} (schwach).

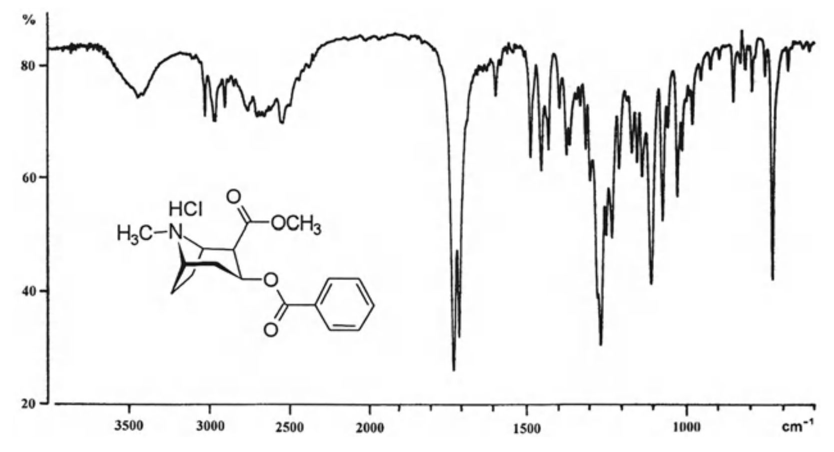


Abb. 5. IR-Spektrum des Cocain-Hydrochlorids (Kaliumbromid-Preßling)

Demnach gibt das IR-Spektrum zwar einige Teilstrukturen des Cocains (CH-Fragmente, Ester-Verknüpfung, monosubstituierter Benzen-Ring); die vollständige Atomverknüpfung (Konstitution) und Einzelheiten der Raumstruktur (relative und absolute Konfiguration) erkennt man jedoch nicht. Immerhin ist das IR-Spektrum wie ein „Fingerabdruck" der Verbindung, so daß man z.B. eine Rauschgift-Probe als Cocain-Hydrochlorid identifizieren kann, wenn die IR-Spektren der Probe und des authentischen Cocain-Hydrochlorids übereinstimmen.

3.4 Massenspektrometrie

In der Massenspektrometrie wird aus genügend flüchtigen Molekülen durch verschiedene Ionisierungsmethoden ein Strom von Fragmentionen erzeugt. Ionisiert wird meistens durch Elektronenbeschuß („*Electron impact*", daher *EI*-Massenspektrometrie) [15]. Im *Massenspektrum* wird die relative Häufigkeit der Fragmentionen als Funktion ihrer relativen Masse aufgetragen. Die relative Häufigkeit bezieht sich auf das *Basis-Ion* mit der größten Intensität (100 %); Bezugsgröße der relativen Masse ist die Atommasse des Kohlenstoff-Atoms (12.000). Das beim Elektronenbeschuß primär entstandene *Molekül-Ion* (ein Radikal-Kation) zerfällt in *Fragment-Ionen* als Teilstrukturen des Moleküls, aus denen die Konstitution der Verbindung zumindest teilweise rekonstruiert werden kann, wie Abb. 6 am Massenspektrum des Cocains zeigt.

Enthält das Molekül Heteroatome mit nichtbindenden Elektronenpaaren (im Falle des Cocains O und N), so wird bevorzugt dort ionisiert, so daß sich positive Ladung und Radikalstelle an einem Heteroatome befinden. Häufigste Primärfragmentierung ist dann die α-Spaltung, der Bruch einer Bindung in α-Stellung zum ionisierten Heteroatom. Dabei werden Radikale abgespalten; die verbleibenden Kationen als Folgefragmente erscheinen im Massenspektrum

Die meisten Ionen im Massenspektrum des Cocains entstehen durch α-Spaltung und deren Folgereaktionen [15] (Abb. 6, Fragmentierunsschema: Abb. 7). Ausgehend vom Methoxycarbonyl-Radikalkation (Radikalstelle und positive Ladung am Carbonyl-O des Methylesters) führt die α-Spaltung eines Methoxy-Radikals zum Fragmention der Masse 272 (Differenz zur Molmasse: 31 für OCH_3), ein Indiz für den *Methylester*. Befinden sich Radikalstelle und positive Ladung am Carbonyl-O-Atom der Benzoyloxy-Gruppe, so führt die α-Spaltung zum Benzoyl-Kation der Masse 105, das Kohlenmonoxid abspaltet und so zum Phenyl-Kation der Masse 77 zerfällt; diese Fragmentierung charakterisiert eine *Benzoyl-Gruppe*. Liegen positive Ladung und Radikalstelle am Ring-N-Atom, so öffnet die α-Spaltung den Tropan-Bicyclus; eine anschließende Wasserstoff-Verschiebung führt zum Ion der Masse 82, das den *Tropan-Ring* kennzeichnet.

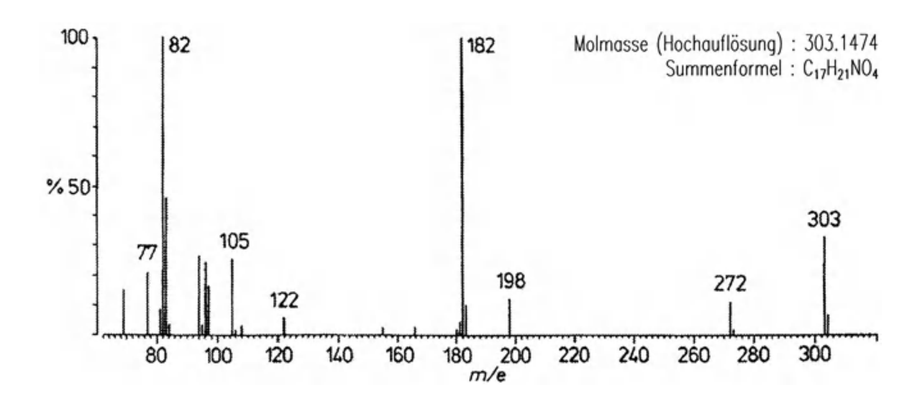


Abb. 6. EI-Massenspektrum des Cocains (freie Base, 70 kV-Elektronenbeschuß)

Abb. 7. Fragmentierungsschema des Cocains zur Erklärung des Massenspektrums (Abb. 6)

Die Ionen der Masse 198 und 182 entstehen durch homolytische Spaltung der C–O-Bindungen des Benzoesäureesters (Abb. 7). Eine Besonderheit ist das Fragment der Masse 122, ein Radikal-Kation; es bildet sich durch Abspaltung eines bicyclischen Alkens als Folge einer Wasserstoff-Verschiebung über einen sechsgliedrigen Übergangszustand, die als McLAFFERTY-Umlagerung [15] bekannt ist.

McLAFFERTY-Umlagerung

Da mit Ausnahme des Bezugs-Atoms ^{12}C die Atommassen der Elemente nicht ganzzahlig sind, geben exakte Massenbestimmungen des Molekül-Ions und der Fragment-Ionen (Hochauflösung mit einer Präzision von 10^{-4} Masseneinheiten) die Summenformeln (Elementarzusammensetzungen) der Verbindung und ihrer Fragmente im Massenspektrum.

Aus dem Massenspektrum können demnach mit etwas Erfahrung die Teilstrukturen eines Alkaloids abgelesen werden. Hinweise auf die Raumstruktur gibt auch das Massenspektrum nicht. Aber die Massenspektrometrie ist in Kombination mit chromatographischen Methoden (Gas-Chromatographie: GC-MS; Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie: HPLC-MS) eine sehr empfindliche, treffischere Methode zur Identifizierung von Alkaloiden und Designer-Drogen, z.B. in Rauschgift-Proben.

3.5 NMR-Spektroskopie

Kernresonanz- oder NMR-Spektren sind die Spektren der Präzessionsfrequenzen von Atomkernen mit magnetischem Moment in einem statischen Magnetfeld [16,17]. Zur Aufklärung von Alkaloiden [18] eignen sich vor allem die Protonen (^{1}H), sowie die stabilen Isotope Kohlenstoff-13 (^{13}C, natürliches Vorkommen 1.1 %) und Stickstoff-15 (^{15}N, natürliches Vorkommen 0.37 %) als NMR-Meßsonden.

Die *Lage der NMR-Signale* (Präzessionfrequenzen) in den NMR-Spektren wird als die *chemische Verschiebung* δ bezeichnet. An den chemischen Verschiebungen der Protonen δ_H in den ^{1}H-NMR-Spektren und der ^{13}C-Atome δ_C in den ^{13}C-NMR-Spektren erkennt man Teilstrukturen (z.B. Alkyl-, Alkenyl-Gruppen, Aromaten) sowie funktionelle Gruppen (z.B. *N*-Methyl, Methoxy-, Acetal- und Aldehyd-Funktionen).

Die *Feinstruktur* des Signals eines bestimmten Protons oder Kohlenstoff-13-Kerns (Dublett, Triplett, Quartett und höhere *Multipletts*) zeigt, welche anderen Atomkerne und wieviele davon sich im Abstand von einer Bindung oder mehreren Bindungen befinden. Daraus kann man die Verknüpfungen dieses Protons (oder ^{13}C-Atoms) mit anderen Protonen (oder ^{13}C-Kernen), also Teilstrukturen ablesen. Dieselben Informationen entnimmt man bequemer und genauer den moderneren *zweidimensionalen Korrelations-NMR*-Experimenten. Zur Klärung der Frage, welche Protonen sich im Abstand von zwei, drei oder mehr Bindungen zu einem bestimmten Proton eines Moleküls befinden, eignet sich das HH-COSY-Experiment (COSY von Correlation Spectroscopy). Welche Protonen mit welchen C-Atomen unmittelbar verknüpft sind, ergibt sich durch CH-COSY (zweidimensionale CH-Korrelation mit ^{13}C-Detektion) oder mit größerer Empfindlichkeit durch HMQC (zweidimensionale CH-Korrelation mit ^{1}H-Detektion, HMQC von *heteronuclear multiple quantum coherence*). Welche Protonen sich im Abstand von zwei oder drei Bindungen zu einem bestimmten C-Atom befinden, zeigt CH-COLOC (COLOC von *correlation via long-range coupling*, ^{13}C-Detektion) oder HMBC mit größerer Empfindlichkeit (von *heteronuclear multiple bond correlation*, ^{1}H-Detektion).

Die als *Kopplungskonstanten* bezeichneten Abstände der einzelnen Signale eines Multipletts spiegeln die relativen Konfiguration und Konformation von Teilstrukturen wider. Dieselben Informationen lassen sich auch aus den als Kern-Overhauser-Effekt (NOE von *nuclear Overhauser effect*) bekannten Änderungen der Signalintensitäten bei Entkopplungsexperimenten ablesen. Im Gegensatz zu allen anderen spektroskopischen Methoden eignet sich die NMR-Spektroskopie zur Ermittlung der für die Struktur-Wirkungsbeziehungen so wichtigen Raumstruktur in Lösung.

Die Vorgehensweise bei der Klärung einer Alkaloid-Struktur durch modernere NMR-Experimente [18] soll an einigen Beispielen erläutert werden.

3.5.1 Konstitution

Das CH-Skelett eines Alkaloids läßt sich am besten aus den CH-Korrelationsexperimenten ablesen, wie Abb. 8 und 9 für das Isochinolin-Alkaloid ß-Hydrastin zeigen soll. Zur Auswertung nützlich sind

das ^{1}H-NMR-Spektrum (Abb. 8a),

das Protonen-breitbandentkoppelte ^{13}C-NMR-Spektrum (Abb. 8b),

Subspektren (Abb. 8c und d), aus denen man die CH-Multiplizitäten (C, CH, CH_2 und CH_3) ablesen kann, so daß bekannt ist, *mit wievielen H-Atomen jedes einzelne C-Atom verknüpft ist*,

eine zweidimensionale CH-Korrelation (CH-COSY, Abb. 8e oder alternativ HC-HMQC), aus dem man alle CH-Bindungen ablesen kann, so daß klar wird, *welche H-Atome an welche C-Atome gebunden sind*,

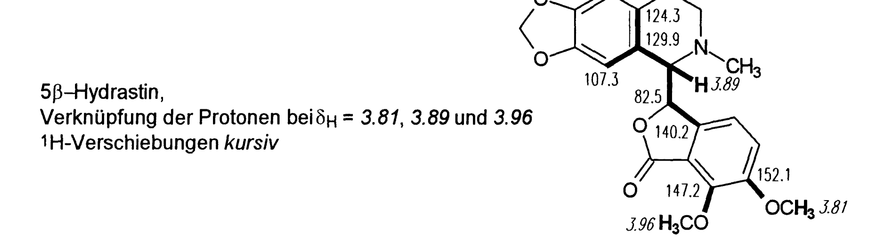
und ein CH-COLOC- (Abb. 9) oder HC-HMBC-Experiment, aus dem man ablesen kann, *welche H-Atome sich im Abstand von zwei oder drei Bindungen zu jedem C-Atom befinden.*

Das ^{1}H-NMR-Spektrum (Abb. 8a) und das ^{13}C-NMR-Spektrum (Abb. 8b) weisen aufgrund typischer Verschiebungen der Protonen (δ_H) und C-Atome (δ_C) auf eine *N*-Methyl-Gruppe (δ_H = *2.46*; δ_C = 44.5), zwei Methoxy-Gruppen (δ_H = *3.81, 3.96* ; δ_C = 56.3 61.7), eine Methylendioxy-Gruppe (δ_H = *5.81*; δ_C = 100.5) sowie auf zwei benzoide Ringe hin (^{1}H-Signale zwischen δ_H = *6.32* und *7.04*; zwölf ^{13}C-Signale zwischen δ_C = 107 und 152).

Im ^{1}H-breitbandentkoppelten ^{13}C-NMR-Spektrum (Abb. 8b) findet man alle 21 C-Atome des Moleküls. Durch Zählen der intensivsten Signale in den DEPT-Subspektren (Abb. 8c,d) erkennt man sechs CH- (Abb. 8c), drei CH_2- (Abb. 8d, Signale mit negativer Amplitude) und drei CH_3-Gruppen (Abb. 8d , Signale mit positiver Amplitude, die zusätzlich zu den aus Abb. 8c bekannten CH-Fragmenten auftreten). Somit enthält das Molekül drei CH_3-, drei CH_2-, sechs CH- und neun quartäre C-Atome.

Die Koordinaten der Kreuzsignal-Konturen im CH-COSY-Diagramm (Abb. 8e, ein HMQC-Diagramm hätte dasselbe Format) sind die *Verschiebungen der miteinander verknüpften C- und H-Atome*. So ist das C-Atom bei δ_C = 118.1 an das Proton bei δ_H = *7.04* gebunden, und das C-Atom bei δ_C = 26.3 ist mit den Protonen bei δ_H = *2.19* und *2.50* verknüpft; diese CH_2-Protonen sind also chemisch nicht äquivalent. Tab. 1 gibt alle auf diese Weise zugeordneten CH-Bindungen des Moleküls.

Die Koordinaten der Kreuzsignal-Konturen im CH-COLOC-Diagramm (Abb. 9, ein HMBC-Diagramm hätte dasselbe Format) sind die *Verschiebungen der C-Atome und der Protonen im Abstand von zwei und / oder drei Bindungen* (Abstandsbeziehungen über mehr als drei Bindungen werden selten beobachtet). So befindet sich das Proton bei δ_H = *3.89* im Abstand von zwei oder drei Bindungen zu den C-Atomen mit den Verschiebungen δ_C = 82.5, 107.3, 124.3, 129.9 und 140.2. Die Methoxy-Protonen bei δ_H = *3.81* und *3.96* befinden sich im Abstand von (zwei oder) drei Bindungen zu den C-Atomen mit δ_C = 152.1 und 147.2; damit ist die Verknüpfung dieser Methoxy-Gruppen bekannt (z.B. OCH_3 mit δ_H = *3.81* am C-Atom mit δ_C = 152.1).



5β-Hydrastin,
Verknüpfung der Protonen bei δ_H = *3.81*, *3.89* und *3.96*
^{1}H-Verschiebungen *kursiv*

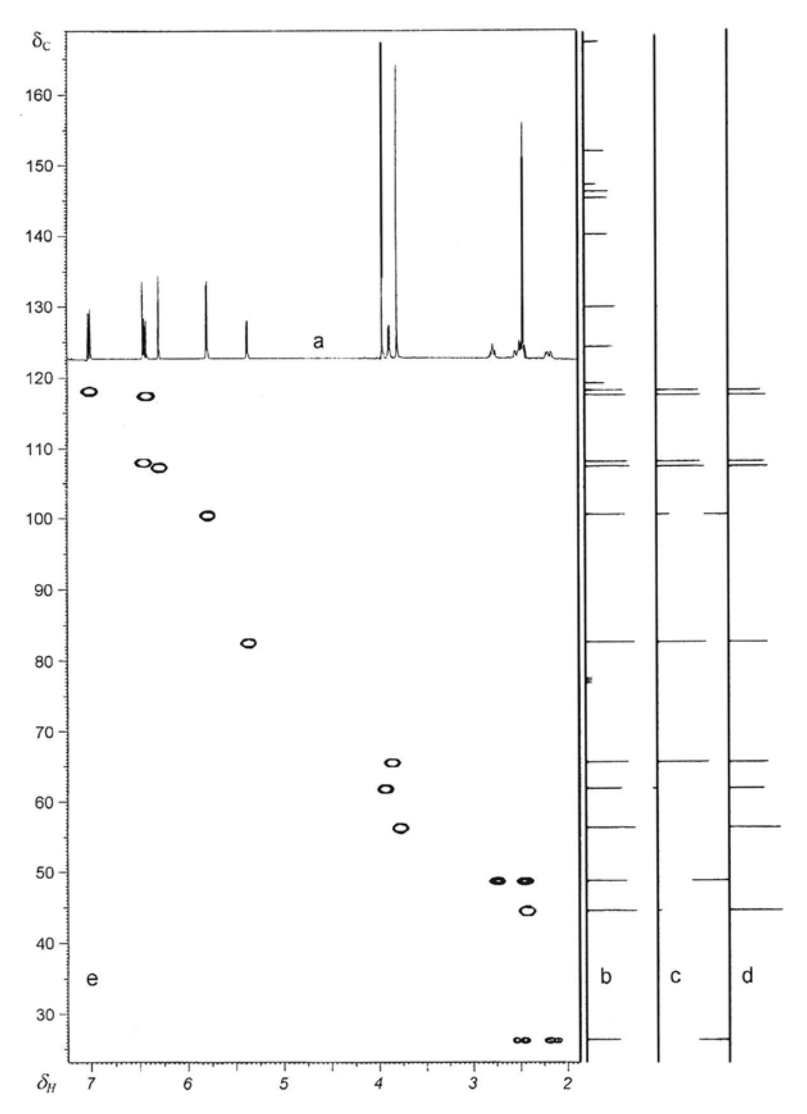


Abb. 8. Typischer NMR-Spektrensatz zur Konstitutionsbestimmung des ß-Hydrastins, Teil 1, (Probe: 15 mg, in 0.3 ml $CDCl_3$):
a) ^{1}H-NMR-Spektrum 400 MHz, $CDCl_3$-Lösung) parallel zur Abszisse;
b) ^{1}H-breitbandentkoppeltes ^{13}C-NMR-Spektrum (100 MHz) parallel zur Ordinate;
c) Subspektrum aller CH-Fragmente (DEPT-Impulssequenz) parallel zur Ordinate;
d) Subspektrum aller CH_n-Fragmente (CH und CH_3 : positive, CH_2 : negative Amplitude);
e) CH-COSY-Konturdiagramm zur Zuordnung aller CH-Bindungen.

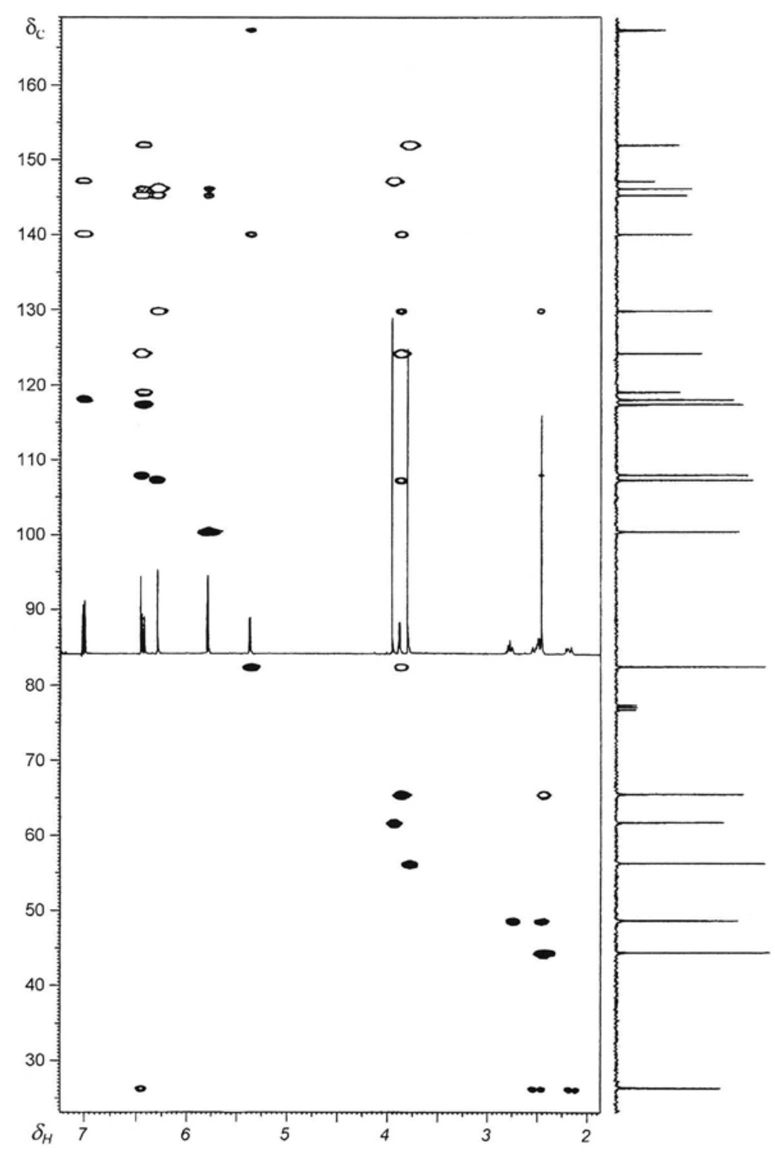
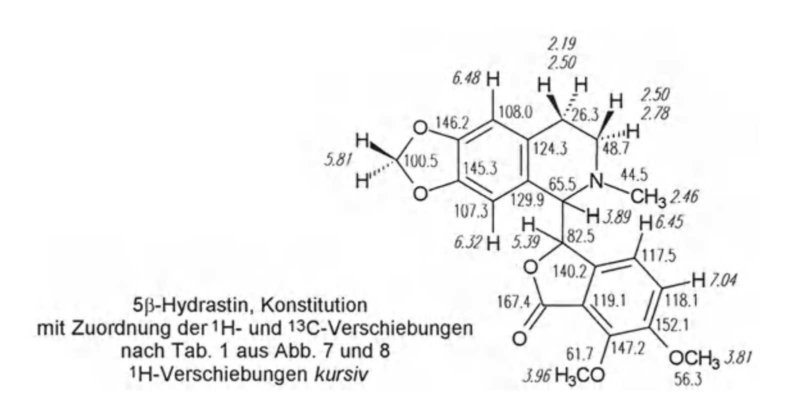


Abb. 9. Typischer NMR-Spektrensatz zur Konstitutionsbestimmung des ß-Hydrastins, Teil 2, (Probe wie in Abb. 8): CH-COLOC- und CH-COSY-Konturdiagramm (CH-COLOC-Konturen hohl; CH-COSY-Konturen schwarz ausgefüllt) zur Bestimmung der CH-Beziehungen über zwei und drei Bindungen mit ^{1}H-NMR-Spektrum (400 MHz) parallel zur Abszisse und ^{1}H-breitband-entkoppeltem ^{13}C-NMR-Spektrum (100 MHz) parallel zur Ordinate.

Tab. 1. CH-Beziehungen des ß-Hydrastins aus dem CH-COSY- und CH-COLOC-Diagramm (**Abb. 8e** und **9**). Die CH-Multiplizitäten in der ersten Spalte ergeben sich aus den ^{13}C-NMR-Subspektren **Abb. 8 b-d**; das Zeichen ■ markiert je eine CH-Bindung; ○ markiert je eine CH-Beziehung über zwei oder drei Bindungen.

	δ_C \ δ_H	*7.04*	*6.48*	*6.45*	*6.32*	*5.81*	*5.39*	*3.96*	*3.89*	*3.81*	*2.50* *2.78*	*2.46*	*2.19* *2.50*
C	167.4						○						
C	152.1			○						○			
C	147.2	○						○					
C	146.2		○		○	○							
C	145.3		○		○	○							
C	140.2	○					○		○				
C	129.9				○				○				○
C	124.3		○	○			○		○				○
C	119.1			○									
C	118.1	■											
C	117.5			■									
CH	108.0		■										
CH	107.3				■				○				
CH_2	100.5					■							
CH	82.5						■		○				
CH	65.5								■			○	
OCH_3	61.7							■					
OCH_3	56.3									■			
CH_2	48.7										■		
NCH_3	44.5											■	
CH_2	26.3		○										■



5β-Hydrastin, Konstitution
mit Zuordnung der ^{1}H- und ^{13}C-Verschiebungen
nach Tab. 1 aus Abb. 7 und 8
^{1}H-Verschiebungen *kursiv*

Tab. 1 gibt alle aus Abb. 8 und 9 abgeleiteten CH-Bindungen (■) und CH-Beziehungen des ß-Hydrastins über zwei und drei Bindungen (○) und damit bis auf kleine Lükken das gesamte CH-Skelett dieses Isochinolin-Alkaloids.

Es gibt PC-Programme, die aus dem in der Datenmatrix nach Tab. 1 steckenden „kombinatorischen Rätsel" alle möglichen Konstitutionsformeln berechnen [19].

ß-Hydrastin war ein Alkaloid mit zwei benzoiden und vielen quartären C-Atomen, so daß das ^{1}H-NMR-Spektrum nur wenige Signale zeigt, und die aus dem CH-COLOC- oder HMBC-Experiment folgenden CH-Beziehungen über zwei und drei Bindungen und über Heteroatome hinweg notwendig sind. Enthält ein Alkaloid dagegen cycloaliphatische Ringe mit vielen benachbarten CH-Bindungen, so können zumindest diese Teilstrukturen aus dem HH-COSY-Konturdiagramm abgelesen werden, wie Abb. 10 für den Fall des Cocain-Hydrochlorids zeigt.

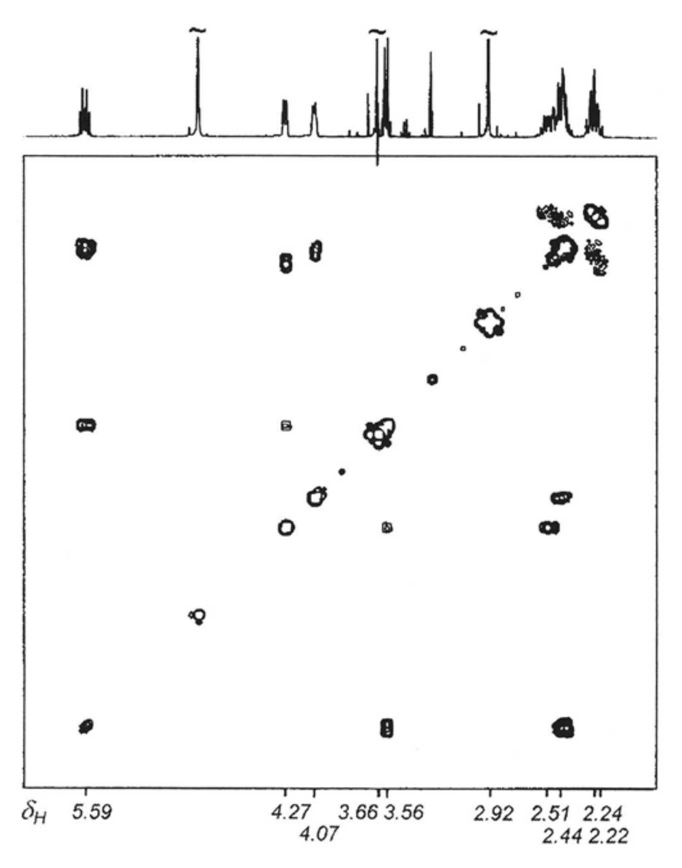


Abb. 10. HH-COSY-Diagramm des Cocain-Hydrochlorids (5 mg in $CDCl_3$, 400 MHz)

Das HH-COSY-Diagramm hat wegen der gleichen Verschiebungsskala auf Abszisse und Ordinate quadratisches Format (Abb. 10). Die Signale zweier Protonen H^A und H^X werden dabei auf die Diagonale projiziert; das gibt die *Diagonalsignale* mit den Koordinaten $\delta_A\delta_A$ und $\delta_X\delta_X$. Bestehen zwischen den Protonen H^A und H^X Kopplungsbeziehungen (z.B. eine *vicinale* über drei Bindungen hinweg), so zeigt das HH-COSY-Diagramm zusätzliche *Kreuzsignale* mit den gemischten Koordinaten $\delta_A\delta_X$ und $\delta_X\delta_A$ [16,17].

Im HH-COSY-Diagramm des Cocain-Hydrochlorids (Abb. 10 [18]) findet man z.B. für das Proton mit der Verschiebung δ_H = *5.59* Kreuzsignale bei δ_H = *3.56* und *2.44*. Weiß man außerdem aus dem CH-COSY-Diagramm und den CH-Multipletts, daß die Protonenpaare mit den Verschiebungen δ_H = *2.22* und *2.51* sowie δ_H = *2.24* und *2.44* zu zwei Methylen-Gruppen gehören, und daß bei δ_H = *2.44* die Protonen einer weiteren CH_2-Gruppe überlappen, so resultiert aus den Kreuzsignalen des HH-COSY-Diagramms die (fettgedruckte) Siebenring-Teilstruktur des Cocains.

Cocain (Hydrochlorid)
Siebenring-Teilstruktur aus HH-COSY (Abb. 10)

3.5.2 Relative Konfiguration

In einer Teilstruktur WXCH-CHYZ ergibt sich die relative Konfiguration der Substituten W, X, Y, Z aus den Kopplungskonstanten der *vicinalen* CH-Protonen im ^{1}H-NMR-Spektrum. *Drei Bindungen* trennen *vicinale* Protonen; dies sind zwei CH-Bindungen sowie die dazwischenliegende CC-Bindung; die Kopplungskonstante *vicinaler* Protonen wird daher als $^3J_{HH}$ bezeichnet. Nach der KARPLUS-CONROY-Cosinus-Beziehung ist $^3J_{HH}$ groß (*10 Hz* und größer), wenn die CH-Bindungen der beiden koppelnden Protonen einen Interplanarwinkel von 180° einschließen, die Protonen also *anti* zueinander stehen. Dagegen ist $^3J_{HH}$ klein (*7 Hz* und kleiner), wenn die CH-Bindungen der koppelnden Protonen einen Interplanarwinkel von 60° einschließen, die Protonen also *syn* zueinander stehen [16,17].

Im ^{1}H-NMR-Spektrum des Cocain-Hydrochlorids (Abb. 11a [18]) spaltet das Signal des CHO-Protons bei δ_H = *5.59* in ein Dublett mit *11.5 Hz* von Tripletts mit *7.0 Hz* auf. Daraus folgt, daß dieses Proton *anti* (*11 Hz*) zu einem Proton und *syn* (*7 Hz*) zu zwei

weiteren Protonen steht. Diese Situation realisiert nur die Konfiguration **A**, in der das CHO-Proton *axial* steht, so daß es eine *anti*-Kopplung zu einem der Methylen-Protonen bei δ_H = *2.44* gibt und zwei *syn*-Kopplungen zum anderen Methylen-Proton (δ_H = *2.44*) sowie zu dem Proton mit δ_H = *3.56* in α-Stellung zur Methoxycarbonyl-Gruppe. Wäre der Piperidin-Ring in die Wannen-Konformation invertiert oder stünde das CHO-Proton *äquatorial* (Konfiguration **B**), so würden ausschließlich *syn*-Kopplungen von etwa *7 Hz* beobachtet, und das CH–O-Signal würde in ein Quartett (mit *7 Hz*) aufspalten. Stünde die Methoxycarbonyl-Gruppe *äquatorial*, so würde das CHO-Protonensignal in ein Triplett (mit zwei *anti*-Kopplungskonstanten von etwa *11 Hz*) von Dubletts (mit einer *syn*-Kopplungskonstanten von etwa *7 Hz*) aufspalten.

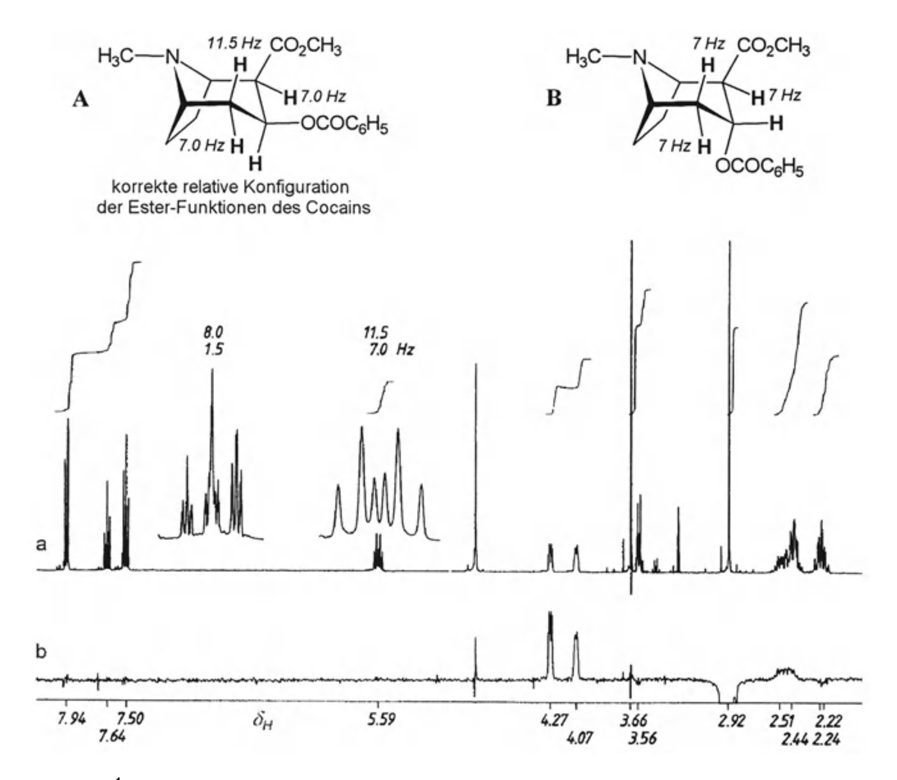


Abb. 11. ^{1}H-NMR-Spektrum des Cocain-Hydrochlorids (400 MHz, $CDCl_3$-Lösung),
a) Routinespektrum mit gespreiztem Dublett von Tripletts bei δ_H = *5.59*;
b) NOE-Differenzspektrum nach Entkopplung der *N*-Methyl-Protonen bei δ_H = *2.92*.

Die Frage, ob die *N*-Methyl-Gruppe des Cocain-Hydrochlorids wie gezeichnet *anti* zur Methoxycarbonyl-Gruppe steht oder *syn*, läßt sich nicht mit Hilfe von Kopplungs-

konstanten klären, da keine Kopplungen des *N*CH_3-Protonensignals beobachtet werden (Abb. 11a). Hier helfen NOE-Differenzspektren weiter, denn die als Kern-OVERHAUSER-Effekt (abgekürzt NOE von nuclear OVERHAUSER effect) bezeichnete Erhöhung der Signalintensität bei Entkopplungsexperimenten ist umso größer, je näher die von der Entkopplung betroffenen Protonen zusammenliegen.

In Abb. 11b [18] beobachtet man bei Entkopplung des *N*-Methyl-Protonensignals (δ_H = *2.92*) im NOE-Differenzspektrum eine Intensitätszunahme der Protonen-Signale bei δ_H = *2.44 bis 2.51*. Demnach liegen die Protonen bei δ_H = 2.*44* und *2.51* in räumlicher Nähe zur *N*-Methyl-Gruppe, so daß die gezeichnete Konfiguration stimmt. Stünde *N*-Methyl *syn* zur Methoxycarbonyl-Gruppe, so würde man nur eine Signalverstärkung für eines der Methylen-Protonen bei δ_H = 2.*44* beobachten.

N-Methyl-Gruppe *anti* zu Methoxycarbonyl: NOE bei δ_H = *2.51* und *2.44* (korrekte relative Konfiguration)

N-Methyl-Gruppe *syn* zu Methoxycarbonyl: NOE nur bei δ_H = *2.44*

Die Ringverknüpfung (*cis* oder *trans*) in Alkaloiden läßt sich mit Hilfe der ^{15}N-chemischen Verschiebungen (gemessen gegen Ammoniak als Referenz) bestimmen. Diese Anwendung beruht auf der Wechselwirkung *axialer* nichtbindender (*n*-) Elektronenpaare am *N*-Atom tertiärer Amine mit *koaxialen* Alkyl-Gruppen in γ-Position. Beispiele sind die Indol-Alkaloide *Yohimbin* und *Reserpin*. Infolge der Wechselwirkung seines *n*-Elektronenpaars mit der γ-*koaxialen* Ring-*E*-Methylen-Gruppe hat das Brückenkopf-*N*-Atom im Reserpin mit *cis*-Verknüpfung der Ringe *D* und *E* eine deutlich kleinere ^{15}N-Verschiebung (δ_N = 31.9) als im Yohimbin mit *trans*-Konfiguration der Ringe *D* und *E* (δ_N = 55.9) [20].

(–)-Yohimbin [in $CDCl_3$]

(–)-Reserpin [in $(CD_3)_2SO$]

Ferner bewirkt die sterische Wechselwirkung des *axialen* H-Atoms am Brückenkopf der Ringe *D* und *E* mit dem Indol-H des Ringes *B* eine kleinere ^{15}N-Verschiebung und spiegelt auf diese Weise auch die unterschiedliche Verknüpfung der Ringe *C* und *D* in Yohimbin (*trans*) und Reserpin (*cis*) wider.

3.5.3 Absolute Konfiguration

Die absolute Konfiguration asymmetrischer C-Atome in Alkaloiden läßt sich in der Regel nicht durch NMR-Spektroskopie bestimmen, weil sich die Spektren von *Enantiomeren* nicht unterscheiden. Zur Ermittlung der absoluten Konfiguration eignen sich chemische Abbaumethoden (Abschnitt 3.1.1) zu Referenzprodukten mit bekannter absoluter Konfiguration und deren Nachweis durch *Polarimetrie* und andere *chiroptische Methoden* (Circulardichroismus *CD* oder optische Rotationsdispersion *ORD*).

Das ändert sich, wenn die Alkaloide mehrere Asymmetriezentren enthalten. Dann gibt es *Diastereomere*, und diese unterscheiden sich durch ihre chemischen Verschiebungen in den NMR-Spektren [16,17].

Bei der Aufklärung des *Heliospathulins*, einem Pyrrolizidin-Ester-Alkaloid aus *Heliotropium spathulatum* (Boraginaceae) war z.B. zu klären, ob die sekundäre Alkohol-Funktion mit (*S,S*)-(−)-Viridiflorinsäure oder (*R,S*)-(−)-Trachelanthinsäure verestert ist. Die beiden Säuren zeigen als Diastereomere geringfügig verschiedene NMR-Spektren. Deutlich sind die Unterschiede der Isopropyl-Methyl-Gruppen. Wegen des benachbarten Asymmetriezentrums sind diese Methyl-Gruppen chemisch nicht mehr äquivalent (*Diastereotopie*) und geben separate ^{1}H- und ^{13}C-NMR-Signale. (*S,S*)-(−)-Viridiflorinsäure zeigt eine größere Diastereotopie der Methyl-Gruppen im ^{13}C-NMR-Spektrum ($\Delta\delta_C$ = 1.5) als (*R,S*)-(−)-Trachelanthinsäure ($\Delta\delta_C$ = 0.3). Die deutlich getrennten Methyl-Signale des Heliospathulins (δ_C = 17.2 und 15.7, $\Delta\delta_C$ = 1.5) zeigen, daß dieses Alkaloid ein Ester der (*S,S*)-(−)-Viridiflorinsäure ist [18] :

(−)-Viridiflorinsäureester

$\Delta\delta_C$ = 1.5 H_3C H_3C HO OH S S H CH_3 O O CH_2OH N

Heliospathulin

(−)-Trachelanthinsäureester

$\Delta\delta_C$ = 0.3 H_3C OH OH H_3C R S H CH_3 O O CH_2OH N

3.6 Kristallstrukturbestimmung

Lassen sich von einem Alkaloid geeignete Kristalle züchten, so kann die Molekülstruktur im Kristall durch RÖNTGEN-Beugung (RÖNTGEN-Diffraktometrie) [21] bestimmt werden.

Durch Beugung von RÖNTGEN-Strahlung an einem Kristall entsteht ein Beugungsbild, das die Molekülstruktur im Kristall widerspiegelt. Aus dem erhaltenen Datensatz von Reflexen werden mit Hilfe verschiedener Lösungswege (Algorithmen) die relativen Atomkoordinaten des Moleküls berechnet. Daraus ergeben sich die *Raumstruktur des Moleküls im Kristall*, seine *Kernabstände* (Atomabstände, Bindungslängen) sowie *Bindungswinkel*. Abb. 12 [22] zeigt das Ergebnis einer Kristallstrukturbestimmung eines aus *Berberis actinacantha* (Berberidaceae) isolierten Isochinolin-Alkaloids. Zur anschaulichen Darstellung des Ergebnisses wird aus dem Datensatz meist ein *Stereobild* berechnet (Abb. 12 c), so daß mit einer geeigneten Brille das dreidimensionale Bild der Raumstruktur betrachtet werden kann.

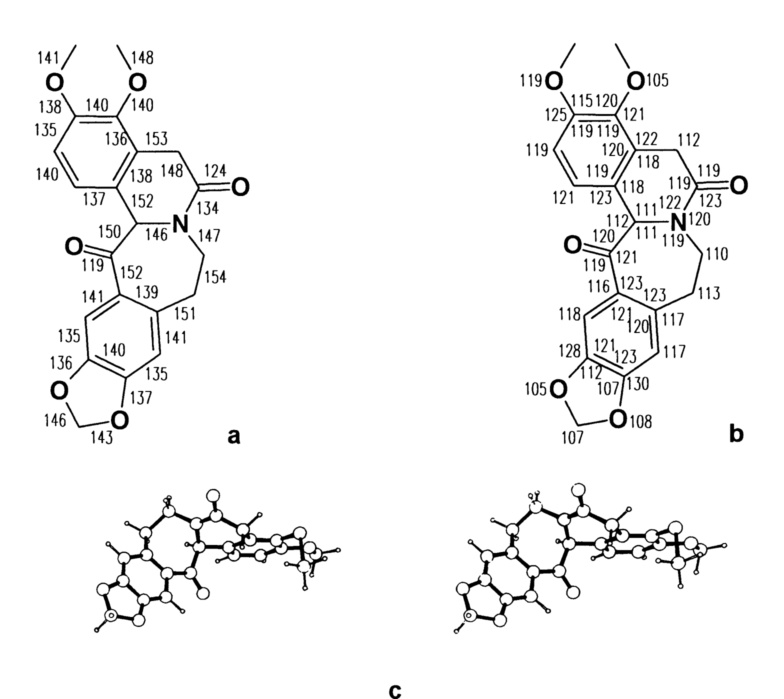


Abb. 12. Kristallstruktur eines Isochinolin-Alkaloids aus *Berberis actinacantha.* **a)** Atomabstände in pm (1 pm = 10^{-12} m); **b)** Bindungswinkel in grad; **c)** Stereobild zur Betrachtung der dreidimensionalen Raumstruktur mit einer Stereobrille.

4 Heterocyclische Alkaloide

Die meisten Alkaloide [1-8] enthalten Stickstoff-Heterocyclen als Grundskelette und können aufgrund dieser chemischen Merkmale klassifiziert werden. Tab. 2 gibt häufige Stammheterocyclen der Alkaloide. Andererseits stammen die Alkaloide biogenetisch von bestimmten Aminosäuren ab, die sich als alternative, biochemische Klassifizierungskriterien eignen (Kapitel 6). Beide Kriterien führen oft zur gleichen Alkaloidklasse. So stammen die Isochinolin-Alkaloide überwiegend von der Aminosäure Tyrosin und die Indol-Alkaloide überwiegend von der Aminosäure Tryptophan ab. Die Klassifizierung nach Stammheterocyclen differenziert besser und soll daher dieses Kapitel gliedern.

Tab. 2. Stammheterocyclen bedeutender heterocyclischer Alkaloide

Pyrrol · Pyrrolidin · Pyridin · Piperidin · 8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan Tropan

3*H*-Pyrrolizin · Pyrrolizidin · Indolizin · Indolizidin · 4*H*-Chinolizin · Chinolizidin

Indol · Isochinolin · 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin · Chinolin

4.1 Pyrrolidine und Piperidine

Einfache Derivate des *Pyrrolidins* kommen in Form des *3-Methoxyzimtsäureamids* in Pfeffer (*Piper nigrum,* Piperaceae), sowie als *Hygrin* und *Cuscohygrin* in den Blättern

des Coca-Strauches (*Erythroxylum coca*, Erythroxylaceae) vor [23]. Zu den bicyclischen Pyrrolidin-Alkaloiden gehört (–)-*Mesembrin* [24] aus *Sceletium tortuosum* (Aizoaceae, Eiskrautgewächse); die früher als *Mesembryanthemum* bezeichnete Pflanze wächst im Süden Afrikas und wird dort zur Zubereitung der halluzinogenen Droge *Channa* (*Kanna*) [25,26] verwendet.

3-Methoxyzimsäure-pyrrolidid (+)-Hygrin Cuscohygrin (–)-Mesembrin

Zu den *Piperidin-Alkaloiden* [11] gehört das im Schierling (*Conium maculatum,* Umbelliferae) zusammen mit γ-*Conicein* vorkommende hochtoxische (–)-*Coniin* [(S)-(–)-2-Propylpiperidin]; wäßrige Schierling-Auszüge wurden bereits von den Giftmischern der Antike verabreicht. (–)-*Lobelin* ist ein Derivat des *N*-Methylpiperidins, wird aus *Lobelia inflata* (Campanulaceae) isoliert und therapeutisch zur Atemanregung sowie Tabakentwöhnung verwendet. Piperin, das Hauptalkaloid und zugleich der scharfe Geschmackstoff des schwarzen Pfeffers (*Piper nigrum*, Piperaceae), ist das Piperidid der Piperinsäure.

γ-Conicein (–)-Coniin Piperin (–)-Lobelin

Ein Spiropiperidin, das *Perhydrohistrionicotoxin* [11] ist das Hautabwehrsekret des kolumbianischen Frosches *Dentrobactus histrionicus*.

Perhydrohistrionicotoxin

4.2 Pyridine

Substituierte 2-Pyridone wie *Ricinin*, *Ricinidin* und *Nudiflorin* sind Inhaltstoffe des Ricinus-Öls aus *Ricinus communis* (Euphorbiaceae) [11], das früher als Abführmittel Verwendung fand. *Anibin* und *Duckein* wurden aus *Aniba duckei* (Lauraceae) isoliert.

Nudiflorin Ricinidin Ricinin Anibin Duckein

In Leguminosen wie *Trigonella* ist das zwitterionische Nicotinsäure-Derivat *Trigonellin* weit verbreitet. *N*-Methyl-1,2,5,6-tetrahydronicotinsäure und deren Methylester, das *Arecolin* sind Wirkstoffe der Betelnuß *Areca catechu* (Palmaceae); die nicht ganz reifen, geschälten Betelnüsse werden vor allem in Ostasien meist mit etwas Kalk gekaut („Betelbissen") und regen dann ähnlich wie Tabak das Nervensystem an [26]. Chronischer Mißbrauch schädigt das Gebiß und führt zu Geschwüren im Mund-Rachen-Bereich. Arecolin selbst wirkt antihelmintisch [25].

Trigonellin Arecolin Gentianin Gentiopicrosid

Gentianin wurde zunächst aus vielen Enziangewächsen isoliert. Sorgfältigere Isolierungen der Wirkstoffe zeigten jedoch, daß sich Gentianin meist als Artefakt bei der Aufarbeitung aus den genuinen Dihydropyranglucosiden wie Gentiopicrosid durch Reaktion mit Ammoniak gebildet hatte. Nur *Gentiana fetisowii* (Gentianaceae) enthält Gentianin in höherer Konzentration [3].

Wohlbekannt und gut untersucht sind die Alkaloide der Tabakpflanze *Nicotiana tabacum* (Solanaceae) [11]. Neben den Hauptalkaloiden (–)-*Nicotin* und (–)-*Anabasin*

sind *Nornicotin*, die Bipyridin-Derivate (–)-*Anatabin* und *2,3-Bipyridin* sowie die Terpyridine *Nicotellin* und (–)-*Anatallin* Inhaltsstoffe der Tabakpflanze. *Myosmin* und *Cotidin* bilden sich u.a. beim Rauchen des Tabaks. Das linksdrehende (–)-Nicotin regt das Nervensystem an, verengt die Blutgefäße, steigert infolgedessen den Blutdruck und wird zur Raucherentwöhnung angewendet (Nicotinpflaster). Die für den Menschen tödliche Dosis liegt bei 1 mg / kg Körpergewicht [25]. In größerem Maßstab wird es aus Tabakabfällen isoliert und dient wie Anabasin als Schädlingsbekämpfungsmittel.

(–)-Nicotin (–)-Nornicotin Myosmin Cotidin

(–)-Anabasin (–)-Anatabin 2,3-Bipyridin Anatallin Nicotellin

Zur Produktion des Tabaks werden die großen Blätter der Tabakpflanze geerntet, bis zur Gelbfärbung getrocknet und mehrere Monate unter gelegentlicher Befeuchtung mit Tabaklauge gelagert, wobei sich unter Fermentierung der würzige Geruch entwikkelt. Im Tabakrauch sind über 500 Verbindungen gas-chromatographisch nachweisbar (darunter auch cancerogene polycyclische Aromaten wie Benzo[a]pyren), von denen etwa die Hälfte identifiziert sind [26].

Dem Nicotin und Anabasin auffallend ähnlich ist *Epibatidin* aus dem in Ecuador heimischen Giftfrosch *Epipedobates tricolor* [27]. Es wirkt einerseits stärker schmerzbetäubend als (–)-Morphin, bindet jedoch nicht an die Opioid-Rezeptoren im Zentralnervensystem, sondern noch stärker als (–)-Nicotin am Acetylcholin-Rezeptor und senkt dementsprechend deutlich die Körpertemperatur.

(+) - Epibatidin

4.3 Tropane

Tropan-Alkaloide [28] sind Derivate des 8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octans (Tropan). Sie kommen als Inhaltsstoffe zahlreicher Nachtschattengewächse (Solanaceae) und einiger *Erythroxylum*-Arten vor. Man unterteilt sie in die *Atropin-* und *Cocain-*Gruppe. Die Bausteine der Atropin-Gruppe sind Tropan-3α-ol und Tropasäure.

Nortropan — Tropan (8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan) — Tropan-3α-ol — Tropan-3β-ol — (S)-(−)-Tropasäure

Atropin, das Alkaloid der Tollkirsche (*Atropa belladonna*, Solanaceae), ist der Ester aus Tropan-3α-ol und der *racemischen* (R,S)-Tropasäure. In (−)-*Hyoscyamin* aus Bilsenkraut (*Hyoscyamus niger*, Solanaceae) ist dagegen die (S)-(−)-Tropasäure mit Tropan-3α-ol verestert. Im *Scopolamin* (aus *Scopolia*-Arten, Solanaceae) erweitert ein in 6,7-Stellung angeknüpfter Oxiran-Ring das Tropan-System des Atropins zum Heterotricylus.

(R,S)-Tropasäureester: Atropin
(S)-(−)-Tropasäureester: (−)-Hyoscyamin

Scopolamin

Atropin wird nicht mehr zur Pupillenerweiterung in der Augenheilkunde angewendet, da diese Wirkung zu langsam abklingt; es dient dagegen zur Prämedikation in der Anästhesiologie und als Antidot bei Vergiftungen durch die als Pflanzenschutzmittel eingesetzten organischen Phosphorsäureester; Scopolamin wirkt beruhigend und narkotisierend [25]. Zubereitungen der Blätter von *Atropa belladonna* und *Hyoscyamus niger* werden gelegentlich zur Behandlung von Spasmen im Gastrointestinaltrakt verwendet.

Komplexere Alkaloide mit Tropan-3α-ol-Einheiten wurden aus *Schizanthus*-Arten (Solanaceae) isoliert [29], z.B. das *Schizanthin* aus *Schizanthus grahamii*, in dem zwei 6ß-Hydroxytropan-Angelicasäureester in 3α- und 3'α-Stellung mit Mesaconsäure zum Diester verknüpft sind.

Angelicasäureester

Mesaconsäurediester

Angelicasäureester

Schizanthin

Die als *Ecgonin* bezeichnete Tropan-3β-ol-2-carbonsäure ist der Baustein *der Coca-in-Gruppe*. Einfachster und bedeutenster Vertreter ist (–)-*Cocain*; die korrekte Bezeichnung seiner Konstitution, absoluten und relativen Konfiguration ist (2R,3S)-2ß-Methoxycarbonyl-3ß-benzoyloxytropan. Dementsprechend entstehen durch Hydrolyse des Cocains Ecgonin sowie Methanol und Benzoesäure.

(–) - Cocain

$+ 2\,H_2O\ (OH^-)$, $- C_6H_5CO_2H$, $- CH_3OH$

(–) - Ecgonin

Ecgoninmethylester

Benzoylecgonin

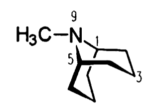
(–)-Cocain ist, neben Hygrin-Derivaten (S. 36) und einigen anderen Estern des Ecgonins, das Hauptalkaloid der Blätter des Cocastrauches *Erythroxylum coca* (Erythroxylaceae), der in den Anden (Bolivien, Columbien, Peru) kultiviert und dort bis zu 5 m hoch wird. Die den Lorbeerblättern ähnlichen, länglich-ovalen, etwa 5 cm langen, oben dunkelgrünen, unten graugrünen, teeähnlich riechenden, getrockneten Cocablätter enthalten bis zu 2.5 % Alkaloide mit Hauptbestandteil (–)-Cocain. Zur einfachen

Herstellung größerer Mengen von (–)-Cocain in Form seines stabilen Hydrochlorids wird das im Alkohol-Extrakt der Cocablätter enthaltene Ecgonin-Ester-Gemisch zunächst zum Ecgonin hydrolysiert, das erst mit Methanol in den Methylester und dann mit Benzoylchlorid in (–)-Cocain-Hydrochlorid übergeführt wird.

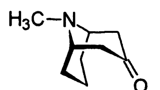
(–)-Cocain-Hydrochlorid diente früher als Lokalanästhetikum [25]. Als illegales, stark suchterregendes Rauschmittel wird es wegen seiner vorübergehend leistungsfördernden, euphorisierenden Wirkung geschnupft, geraucht oder intravenös gespritzt, auch zu „Doping"-Zwecken im Hochleistungssport [26,30]. Es erregt das Nervensystem, verengt die Gefäße und erhöht infolgedessen den Blutdruck. Verminderte Muskeldurchblutung, infolgedessen Abbau der quergestreiften Muskulatur und Gliederschmerzen, Schlaganfälle und Nierenversagen sind die bisher bekannten Nebenwirkungen [30]. Im Körper wird Cocain zu den im Urin nachweisbaren Haupmetaboliten Benzoylecgonin und Ecgoninmethylester abgebaut. Nebenmetaboliten sind Ecgonin und Norcocain, das Demethylierungsprodukt.

Die weltweit bekannte braune Limonade enthielt ursprünglich etwas Extrakt aus den Cocablättern. In der Nähe der Anbaugebiete des Cocastrauches in Lateinamerika (Ecuador, Kolumbien, Peru, Hochlagen der Anden) wickeln Minenarbeiter etwas Kalk oder Pflanzenasche in getrocknete Coca-Blätter ein und kauen den so vorbereiteten „Cocabissen", um ihre Arbeit besser zu verkraften; dabei wird der labile Diester (–)-Cocain großenteils zu Ecgonin verseift, das zwar anregend und leistungsfördernd, jedoch weniger psychoaktiv und suchterregend wirkt als (–)-Cocain.

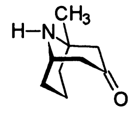
Das Ringhomologe des Tropans, 9-Methyl-9-azabicyclo[3.3.1]nonan (Granatan), ist das Grundskelett des *Pseudopelletierins (ψ-Pelletierin)*. Es kommt als Hauptalkaloid in der Rinde des Granatapfelbaums vor (*Punica granatum*, Punicaceae). Zubereitungen der Rinde, die auch Pyridin-Alkaloide enthält, werden als Bandwurmmittel angewendet [25]. Der successive HOFMANN-Abbau dieses Alkaloids führt zum Cyclooctatetraen. Das isomere 1-Methyl-9-nor-pseudopelletierin findet sich in der australischen Euphorbiaceae-Art *Euphorbia atoto*. Die Weibchen der europäischen Fliege *Adalia bipunctata* produzieren (R)-(–)-*Adalin* [11] als Abwehr-Pheromon.



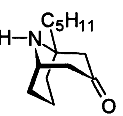
9-Methyl-9-aza-bicyclo[3.3.1]nonan (Granatan)



Pseudopelletierin



1-Methyl-9-nor-pseudopelletierin



(R)-(–) - Adalin

4.4 Pyrrolizidine, Indolizidine, Chinolizidine

4.4.1 Pyrrolizidine

Pyrrolizidin-Alkaloide [31-33] wurden aus mehreren weltweit verbreiteteten Pflanzenfamilien (Asteraceae, Apocynaceae, Boraginaceae, Euphorbiaceae, Gramineae, Leguminosae, Orchidaceae, Ranunculaceae, Scrophulariaceae) isoliert.

Es gibt zwei Gruppen von Pyrrolizidin-Alkaloiden, *freie Pyrrolizidine* und *Ester-Alkaloide*. Freie Pyrrolizidin-Alkaloide wie (–)-*Retronecanol* aus *Crotalaria* (Leguminosae), das als rechtsdrehendes Dihydrochlorid isolierbare tricyclische *Lolin* [32] aus *Lolium cuneatum* (Gramineae) sowie das aus Huflattich *Tussilago farfara* (Asteraceae) isolierte *Tussilagin* sind relativ selten.

(–) - Retronecanol

(+) - Lolin (Dihydrochlorid)

(–) - Tussilagin

Die meisten der über 400 Vertreter lassen sich *als Necin-Ester* einstufen, in denen die *Necine* (*Necin-Basen*) mit *Necinsäuren* verestert sind [33]. Die Bezeichnung *Necin* leitet sich von den *Senecionae* ab; allein aus dieser zu den Korbblütlern (Asteraceae, früher Compositae) gehörenden Pflanzenfamilie wurden über 100 Pyrrolizidin-Ester-Alkaloide isoliert, die als *Senecio-Alkaloide* bezeichnet werden.

Die *Necine* stammen vom *1-Hydroxymethylpyrrolizidin* ab, von dem es wegen der beiden Asymmetriezentren vier Stereoisomere gibt, die Enantiomerenpaare des *Isoretronecanols* und *Trachelanthamidins*. In den Enantiomeren des *Supinidins* ist die 2,3-Stellung dehydriert.

(+) - (–) - Isoretronecanol

(+) - (–) - Trachelanthamidin

(+) - (–) - Supinidin

Zusätzliche Hydroxy-Gruppen, meist am tetraedrischen Ring-C-Atom C-7, aber auch an C-2, C-3 und C-6 (z.B. in *Platynecin*, *Rosmarinecin*, *Retronecin* und *Heliotridin*), erhöhen die Vielfalt der Necine.

(–) - Platynecin (–) - Rosmarinecin (+) - Retronecin (+) - Heliotridin

Einfache *Necinsäuren* sind die *3-Methyl-2-butensäure* sowie die *cis-trans*-Isomere der *2-Methyl-2-butensäure* (*Angelicasäure* mit *cis-* und *Tiglinsäure* mit *trans-*Konfiguration von Carboxy- und Methyl-Gruppe). Komplexere Necinsäuren sind u.a. die Diastereomeren *Viridiflorinsäure* und *Trachelanthinsäure* der 2-Isopropyl-3-hydroxybutansäure, oder Dicarbonsäuren wie die *(2R,3R)-5-Ethyliden-2-hydroxy-2,3-dimethylhexan-disäure* sowie *2-Hydroxy-2-benzylbutandisäure*.

(–)-Viridiflorinsäure (–)-Trachelanthinsäure 2,3-Dimethyl-2-hydroxy-5-ethyliden-hexandisäure 2-Hydroxy-2-benzylbutandisäure

Beispiele für Monoester-Alkaloide sind die Viridiflorinsäureester *Lycopsamin* und *Heliospathulin* aus *Heliotropium spathulatum* und and anderen *Heliotropium*-Arten (Boraginaceae) sowie *Phalaenopsin* aus der Orchidee *Phalaenopsis amabilis* (Orchidaceae) [33].

(+) - Lycopsamin (+) - Heliospathulin Phalaenopsin

Das cyclische Diester-Alkaloid *Senecionin* kommt in zahlreichen *Senecio*-Arten (Asteraceae) vor. *Senecionin* und *Seneciphyllin* wurden u.a. aus Huflattich (*Tussilago farfara,* Asteraceae) isoliert. *Rosmarinin,* der cyclische Dieester des (–)-Rosmarinecins, ist ein Inhaltsstoff von *Senecio rosmarinifolius* [33].

(–) - Senecionin (–) - Seneciphyllin Rosmarinin

Vor allem die Necin-Alkaloide, deren Heterobicyclus eine CC-Doppelbindung in 1,2-Stellung enthält, sind hochtoxisch und cancerogen [34]. Die Cancerogenese beruht wahrscheinlich auf der Vernetzung der DNA-Stränge durch zweifache S_N-Reaktion mit Nucleobasen.

4.4.2 Indolizidine

Einige *Indolizidine* sind als Pilz- und Bakterienmetaboliten bekannt. *Slaframin,* ein 1-Acetoxy-6-aminoindolizidin, und das Azamannose-Derivat (–)-*Swainsonin,* ein antineoplastisch wirksamer D-Mannosidase-Inhibitor [35], werden aus dem Pilz *Rhizoctonia leguminicola* isoliert. In der Ameise *Myrmicaria eumenoides* findet sich das *Myrmicarin* 237A [36]. Unter den höheren Pflanzen produzieren vor allem zwei Familien einige Indolizidin-Alkaloide. Aus *Elaeocarpus* (Elaeocarpaceae) stammt z.B. das *Elaeocarpin* [37].

Slaframin (–) - Swainsonin Myrmicarin 237A Elaeocarpin

Mehrere Phenanthroindolizidine wurden aus Pflanzen der Familie Asclepiadaceae isoliert. (–)-*Tylophorin* und das antineoplastisch wirkende (–)-*Tylocrebrin* sind z.B. die Hauptalkaloide von *Tylophora asthmatica und Tylophora crebriflora* (Asclepiadaceae) [38]. (–)-*Septicin*, das *seco-Tylophorin* (mit geöffnetem Phenanthrolin-Ring, daher *seco-*) ist ein Nebenalkaloid aus *Tylophora asthmatica*.

(–) - Tylophorin (–) - Tylocrebrin (–) - Septicin

Zu den Indolizidin-Alkaloiden zählen auch die *Erythrina*-Alkaloide [39] aus verschiedenen *Erythrina*-Arten (Leguminosae), von denen vor allem das (+)-ß-*Erythroidin* als Muskelrelaxans Anwendung findet. (+)-*Erysodin* kann auch als Isochinolin-Alkaloid eingestuft werden.

(+) - α-Erythroidin (+) - β-Erythroidin (+) -Erysodin

4.4.2 Chinolizidine

Chinolizidin-Alkaloide sind Inhaltsstoffe vieler Leguminosen [40]. Besonders bekannt sind die in den Lupinen (*Lupinus luteus*) vorkommenden Alkaloide [41] (–)-*Lupinin* und das antiarrhythmisch und wehenfördernd wirkende (–)-*Spartein* aus Besenginster (*Sarothamnus scoparius*, Fabaceae). Das racemische *Lupanin* wurde aus den weißen, das (+)-*Lupanin* aus den blauen Lupinen isoliert.

(−) - Lupinin (+) - Lupanin (−) - Spartein

Cytisin, das toxische Hauptalkaloid des Goldregens (*Cytisus laburnum*), kommt in zahlreichen Leguminosen vor. Es wirkt ähnlich wie Nicotin in geringer Dosis anregend bis halluzinogen, in höheren Dosen atemlähmend [26]. Zusammen mit (+)-*Matrin* ist es auch ein Wirkstoff der *Sophora Bohnen* in Mexico sowie der *Kuh Seng* und *Shinkyogan*-Drogen in China und Japan [25] aus den getrockneten Wurzeln von *Sophora angustifolia* (Leguminosae). *Tinctorin* wurde aus verschiedenen Ginster-Arten (*Genista*, Leguminosae) isoliert.

(−) - Cytisin Tinctorin (+) - Matrin

(+) - Nupharidin (−) - Desoxynupharidin

(+)-*Nupharidin*, ein genuines Chinolizidin-*N*-oxid, kommt zusammen mit der Stammverbindung (–)-*Desoxynupharidin* der *„Nuphar-Alkaloide"* [42] aus dem Rhizom von *Nuphar luteum* (Nymphaeaceae) vor. Es ist zwar ein der der Isopren-Regel folgendes *Furansesquiterpen* (C_{15}-Kohlenstoff-Skelett), wird aber traditionell als Chinolizidin-Alkaloid klassifiziert.

Polycyclische Chinolizidin-Alkaloide findet man in den Bärlappgewächsen (Lycopodiaceae) [43], z.B. das (–)-*Lycopodin* aus *Lycopodium complanatum* und das *Annotinin* aus *Lycopodium annotinum*. Die Pflanzenfamilie produziert eine Vielfalt weiterer Alkaloide mit umgebautem Chinolizidin-Skelett. So enthält (–)-*Lycodin* aus *Lycopodium annotinum* die Anabasin-Teilstruktur der Tabak-Alkaloide.

(–) - Lycopodin Annotinin (–) - Lycodin

Chinolizidin-Alkaloide mit 9b-Azaphenalen-Grundskelett wurden aus der in Australien heimischen Pflanze *Poranthera corymbosa* (Euphorbiaceae) isoliert, darunter *Porantheridin*, *Poranthericin* und *Porantherin* [3,44].

Porantherin Poranthericin Porantheridin

Auch die zur Familie der Coccinellidae gehörenden Marienkäfer, z.B. *Propylea quatuordecimpuntata*, produzieren 9b-Azaphenalen-Alkaloide wie *Präcoccinellin* [36] und sein Dehydro-Derivat *Propylein* [45].

Präcoccinellin Propylein

4.5 Indole

Mehr als 1500 Indol-Alkaloide sind bekannt. Sie enthalten den Indol-Ring oder das Tryptamin als Teilstruktur und stammen biogenetisch von der Aminosäure Tryptophan ab. Neben Indol sind Carbazol, Hydrocarbazol, ß-Carbolin, Indolo[2,3-d]azepin, Pyrrolidino[2,3-b]indol und Ergolin bedeutende heterocyclische Grundskelette (Tab. 3) zur Einteilung dieser Alkaloide nach chemischen Kriterien. Viele Indol-Alkaloide [46] pflanzlicher Herkunft werden als Medikamente in der Human-und Tiermedizin angewendet. Einige sind hochwirksame Halluzinogene.

Tab. 3. Stammheterocyclen der Indol-Alkaloide

Indol — Carbazol — Hexahydrocarbazole — Tryptamin

ß-Carbolin — Indolo[2,3-d]azepin — Pyrrolo[2,3-b]indol — Ergolin

4.5.1 Substituierte Indole

Vom Tryptamin als biogenem Amin leiten sich die einfachsten Indol-Alkaloide [47] pflanzlicher und tierischer Herkunft ab. Diese Alkaloide stehen dem in Blut und Geweben der Säugetiere und des Menschen vorkommenden, gefäßverengenden *Serotonin* (5-Hydroxytryptamin) sehr nahe und wirken je nach Substitutionsmuster mehr oder weniger halluzinogen. Das Hautabwehrsekret der Aga-Kröte *Bufo marinus* enthält z.B. die *N,N*-Dimethyltryptamine (DMT's) *Bufotenin* und *5-Methoxy-DMT*; letzteres ist ein besonders wirksames Halluzinogen. Nebenwirkungen sind Blutandrang im Kopf, Brechreiz, Pupillenerweiterung und Schwindel.

X	R	Name
X = OH	R = R' = H	Serotonin
X = H	R = R' = CH_3	*N,N*-Dimethyltryptamin (DMT)
X = OH	R = R' = CH_3	Bufotenin
X = OCH_3	R = R' = CH_3	5-Methoxy-DMT
X = OCH_3	R = H ; R' = $COCH_3$	Melatonin

Melatonin, ein Zirbeldrüsen-Sekret der Säugetiere, dessen Konzentration im Serum bei Nacht ansteigt, wirkt sedierend und thermoregulatorisch [48]. Es wird aus der Zirbeldrüse der Rinder gewonnen und u.a. wegen seiner sedierenden, leicht halluzinogenen Wirkung zur Medikation von Schlafstörungen diskutiert [48].

Tryptamine nichttierischer Herkunft sind *Psilocin* (4-Hydroxy-*N,N*-dimethyltryptamin) sowie sein als Zwitterion vorliegender Phosphorsäureester *Psilocybin* aus dem mexikanischen Zauberpilz *Psilocybe mexicana* [49]. Ein besonders hoher Gehalt an Psilocin und Psilocybin wurde im balinesischen Wunderpilz *Copelandia cyanescens* nachgewiesen. Diese „Magic mushrooms" werden auf Kuhmist kultiviert und in südostasiatischen Spezialitäten-Restaurants in Form von Suppen und Pfannkuchen angeboten [26]. Die halluzinogene Wirkung soll einige Stunden andauern.

Psilocin

Psilocybin

4.5.2 Carbazole

Carbazol-Alkaloide [50] mit intakten Benzen-Ringen kommen selten vor. Beispiele sind *Glycozolin* aus *Glycosmis* (Rutaceae) und das fluoreszierende wirkende *Olivacin* aus der Rinde von *Aspidosperma olivaceum* (Apocynaceae) und das isomere *Ellipticin* aus *Ochrosia elliptica* (Apocynaceae). Beide Carbazol-Alkaloide wirken antineoplastisch [25].

Glycozolin

Olivacin

Ellipticin

4.5.3 Polycyclische Hydrocarbazole

Carbazole mit einem hydrierten Benzen-Ring und zusätzlichen verbundenen oder überbrückten Ringen wurden aus zahlreichen Pflanzen in vielen Strukturvarianten isoliert. Entsprechend ihrer pflanzlichen Herkunft unterscheidet man zwei größere Gruppen, die *Strychnos-* sowie die *Plumeran*-Alkaloide.

Strychnos-Alkaloide

Bekanntestes Hydrocarbazol-Alkaloid ist das (−)-*Strychnin* aus den Samen der Brechnuß *Strychnos nux vomica* und anderer *Strychnos*-Arten (Loganiaceae) [51,52]. Das bitter schmeckende, hochtoxische (−)-Strychnin wirkt in geringer Dosis anregend bis euphorisierend und als Stimulans bei Kollaps [26]; höherdosiert bewirkt es starrkrampfartige Zustände (Nackenstarre), so daß es kaum noch therapeutische Verwendung findet. In Form seiner Salze wird es zum Vergiften von Raub- und Nagetieren angewendet [25]. Das schwächer wirkende 10,11-Dimethoxy-Derivat (−)-*Brucin* aus *Strychnos nux vomica* und *S. ignatii* wird zur Trennung racemischer Säuren über diastereomere Salze verwendet. Strukturvarianten enthalten geöffnete Ringe, z.B. das ebenfalls in der Brechnuß vorkommende (+)-*Vomicin* sowie das stark linsdrehende *Akuammicin* aus der an der Goldküste heimischen Pflanze *Picralima klaineana* (Apocynaceae).

R = H (−) - Strychnin
R = OCH_3 (−) - Brucin

(+) - Vomicin

(−) -Akuammicin

Plumeran-Alkaloide

Von den drei Subfamilien (Plumerioideae, Cerberoideae, Echitoideae) der Apocynaceae enthalten allein die *Plumerioideae* über 300 Hydrocarbazol-Alkaloide mit zusätzlichen verknüpften oder geöffneten Indolizidin-Teilstrukturen, die man ihrer pflanzlichen Herkunft folgend unter dem Begriff *Plumeran-Alkaloide* zusammenfaßt [3,53,54]. Grundskelett dieser Alkaloide ist das (+)-*Aspidospermidin* aus *Aspidosperma quebracho-blanco*, weshalb die Plumeran-Alkaloide auch als *Aspidospermidin-Alkaloide* bezeichnet werden. Aus dem in Argentinien, Bolivien und Chile heimischen

Baum und anderen *Aspidosperma*-Arten wurde auch (–)-*Aspidospermin* isoliert. *Vinca minor* aus der gleichen Subfamilie der Apocynaceae, bekannt als *Immergrün*, enthält neben anderen Alkaloiden das (–)-*Vincadifformin*.

(+) - Aspidospermidin (–) - Aspidospermin (–) - Vincadifformin

In (–)-*Quebrachamin* aus *Aspidosperma quebracho-blanco* öffnet sich der Indolizidin-Ring des Aspidospermidins. In (–)-*Pleiocarpin* aus *Pleiocarpa* und (–)-*Kopsin* aus *Kopsia fructicosa* überbrückt die ehemalige Ethyl-Gruppe das Hexahydrocarbazol. Eine Besonderheit mehrerer Plumeran-Alkaloide (z.B. Aspidospermin, Pleiocarpin und Kopsin) ist die Urethan-Verknüpfung des Indol-*N*-Atoms.

(–) - Quebrachamin (–) -Pleiocarpin (–) - Kopsin

Die Rinde des Baumes *Aspidosperma quebracho-blanco* wird als *Quebracho*-Rinde gehandelt [25]. Tinkturen der Droge wirken erregend auf die Atmung und wurden zur Linderung asthmatischer Beschwerden verabreicht.

4.5.4 Bisindole

Von den tetra- und pentacyclischen Hydrocarbazolen leiten sich einige pharmakologisch bedeutende Bisindol-Alkaloide ab, in denen zwei Indol-Alkaloid Einheiten offenkettig oder cyclisch verbunden sind. Die Blätter des in den Tropen gedeihenden, an

Immergrün erinnernden Halbstrauches *Catharanthus roseus* (Apocynaceae) enthalten u.a. die Bisindol-Alkaloide *Vinblastin* und *Vincristin*. Beide hemmen die DNA- und RNA-Biosynthese und dementsprechend das Zellwachstum und die Zellteilung; sie werden als Arzneimittel gegen Leukämie eingesetzt [25].

R = CH_3 : (+) - Vinblastin
R = CH=O : (+) - Vincristin

R = CH_3 : (–) - Toxiferin I (Dichorid)
R = CH_2–CH=CH_2 : (–) - Alcuronium (Dichlorid)

Durch Eindampfen wäßriger Auszüge von Rinden und Stengeln der im Norden Südamerikas wachsenden *Strychnos*-Arten (*S. castalnei*, *S. crevauxii*, *S. toxifera*, Loganiaceae) gewinnen die Indianer Brasiliens und Perus ihr Pfeilgift, das sie in ausgehöhlten Flaschenkürbissen („Calebassen“) aufbewahren. Das „Calebassen-Curare“ enthält mehr als 40 Alkaloide; prominentester Vertreter ist das vom Strychnin abgeleitete Bisindol-Alkaloid (–)-*Toxiferin I*. Toxiferin I sowie das aus Strychnin partialsynthetisch zugängliche (–)-*Alcuronium* (Dichlorid) mit seiner kleineren Wirkungsdauer werden als Muskelrelaxantien bei chirurgischen Eingriffen verwendet [25].

4.5.5 ß-Carboline

Das als *Harman* bezeichnete 2-Methyl-ß-carbolin (1-Methyl-9*H*-pyrido[3,4-b]indol) kommt in mehreren Pflanzenfamilien vor (Elaeagnaceae, Passifloraceae, Polygonaceae, Rubiaceae, Symplocaceae, Zygophyllaceae) [55]. Als *Harmin* oder *Banisterin* bekannt ist das aus den Samen der in den Balkanländern bis Tibet wachsenden Steppenraute *Peganum harmala* (Zygophyllaceae) neben *Harmalin* und *Harmalol* isolierte 7-Methoxy-1-methyl-9*H*-pyrido[3,4-b]indol. Die Samen der Steppenraute werden in der Volksmedizin gegen Würmer und zur Blutreinigung benutzt; Harmin selbst wirkt halluzinogen [26].

Harman

Harmin

R = H : Harmalol
R = CH_3 : Harmalin

Brevicollin

Weitere ß-Carbolin-Alkaloide [55] sind das *Brevicollin* aus dem Rhizom von *Carex arenaria* (Cyperaceae), das *Alstonilidin* aus *Alstonia* (Apocynaceae) sowie die *Canthine*, eine kleinere Gruppe von Alkaloiden, die aus mehreren der in Ostasien heimischen *Picrasma*-Arten (Simarubaceae) [56] isoliert wurden.

Alstonilidin

Canthinon

4.5.6 Hydro-ß-carboline

Neben den Hydrocarbazolen gehören Hydro-ß-carboline in großer Vielfalt zu den Inhaltsstoffen der Apocynaceae und einiger anderer Pflanzenfamilien. Die wichtigsten Strukturtypen sind die *Eburnamin-* und *Yohimban*-Alkaloide.

Eburnamin-Alkaloide

Enatiomerenreines und racemisches *Eburnamonin* sowie (–)-*Eburnamin* aus *Hunteria eburneae* und anderen Pflanzen aus der Familie der Apocynaceae wie Immergrün (*Vinca minor*) verkörpern das Grundskelett der *Eburnamin-Alkaloide* [57]. (+)-

Vincamin ist das Hauptalkaloid des Immergrüns, bei dessen Hydrolyse (–)-*Eburnamonin* entsteht. (–)-Eburnamonin und (+)-Vincamin wirken gefäßerweiternd und senken infolgedessen den Blutdruck; (+)-Vincamin wird zur Anregung der cerebralen Durchblutung angewendet.

(–) - Eburnamonin (–) - Eburnamin (+) - Vincamin

Yohimban-Alkaloide

Stammverbindungen der *Yohimban-Alkaloide* [58] sind (+)-*Yohimbin* und seine als *allo*- und α- bezeichneten Stereoisomere aus den Blättern und der Rinde des in Südostasien wachsenden Yohimbehe-Baumes *Corynanthe yohimbe* (Rubiaceae). (+)-Yohimbin wirkt gefäßerweiternd, blutdrucksenkend und wird gegen Impotenz sowie als Aphrodisiacum in der Veterinärmedizin angewendet.

(+) - Yohimbin (+) - *allo*-Yohimbin (+) - α-Yohimbin

Zubereitungen aus den Wurzeln des in den tropischen Gebieten Südostasiens wachsenden Strauches *Rauwolfia serpentina* (Apocynaceae) [59] werden in Indien seit langem zur Blutdrucksenkung und Beruhigung angewendet. Hauptalkaloid der Droge ist (–)-*Reserpin*, das in alkalischer Lösung zur (–)-*Reserpinsäure* verseift wird. (–)-Reserpin wirkt blutdrucksenkend (antihypertensiv) und beruhigend bis ermüdend (sedativ) [25], aber auch depressiv verstimmend, potenzstörend und möglicherweise krebserregend; es wird daher nur selten eingesetzt.

(–) - Reserpin

(–) - Reserpinsäure

Zu den zahlreichen Strukturvarianten der Yohimban-Alkaloide gehört das (–)-*Corynantheidin* mit geöffnetem Ring E (ein „*seco*"-Yohimban) aus *Corynanthe yohimbe* (Rubiaceae), *Rauwolfia serpentina* und *Pseudocinchona africana* (Apocynaceae).

(–) - Corynantheidin

(–) - Ajmalicin

(+) - Ajmalin

Weitere Inhaltsstoffe aus *Corynanthe yohimbe* und *Rauwolfia serpentina* sind das Heteroyohimban (–)-*Ajmalicin* sowie das hexacyclische (+)-*Ajmalin.* Beide Alkaloide wirken antihypertensiv und sedativ. (+)-Ajmalin wird bei manchen Formen der Herzarrhythmie angewendet.

4.5.7 Indolo[2,3-d]azepine (Iboga-Alkaloide)

Im afrikanischen Kongogebiet wächst der Strauch *Tabernanthe iboga* (Apocynaceae), aus deren Wurzeln die Eingeborenen das stimulierend wirkende „Iboga" zubereiten [26]. Wirksubstanzen der Wurzel (Gehalt der Wurzelrinde bis 6%) sind etwa zwölf *Iboga-*

Alkaloide, deren heterocyclisches Skelett vom Indolo[2,3-d]azepin abstammt. Typische Vertreter sind (–)-*Ibogamin* und (–)-*Ibogain* aus *Tabernanthe iboga* sowie (–)-*Voacangin* aus *Voacanga africana* (Apocynaceae) [60].

(–) - Ibogamin (–) - Ibogain (–) - Voacangin

Die *Iboga*-Alkaloide wirken in geringer Dosis stimulierend, antidepressiv, empfindungssteigernd, jedoch im Gegensatz zu anderen Alkaloiden nicht ausgesprochen halluzinogen [26]; am wirksamsten ist (–)-Ibogain [25].

4.5.8 Dihydropyrrolidino[2,3-b]indole

Die braunen, bohnenförmigen Samen des westafrikanischen Kletterstrauchs *Physostigma venenosum* (Leguminosae, Subfamilie Papilionaceae) enthalten Alkaloide, die vom Dihydropyrrolidino[2,3-b]indol abstammen. (–)-*Physostigmin* (*Eserin*) verkörpert dieses Grundskelett [61].

(–) - Physostigmin (–) - Physovenin Geneserin

Weitere Physostigma-Alkaloide wie (–)-*Physovenin* und *Geneserin* enthalten Tetrahydrofuro[2,3-b]- bzw. Tetrahydro-1,2-oxazino[5,6-b]indol als Grundskelette. Die Alkaloide verengen - umgekehrt wie Atropin - die Pupille, senken den Augeninnendruck, verzögern den Herzschlag. Physostigmin wird aufgrund seiner Wirkung in der Augenheilkunde sowie als Antidot bei Atropin- und anderen Vergiftungen angewendet [25].

4.5.9 Ergoline (Mutterkorn-Alkaloide)

Aus vereinzelten Fruchtähren des Roggens und anderer Gräser sprießen im Sommer braune bis schwarzviolette, gebogene, zapfenförmige Gebilde von 1-2 cm Länge. Es ist das *Mutterkorn* des Roggens, *Secale cornutum*, das Dauermycel als Überwinterungsform des auf Getreide und Gräsern schmarotzenden Schlauchpilzes *Claviceps purpurea* (Ascomycetes) [62]. Der Befall von Roggen wurde durch verbesserte Reinigung des Saatgetreides und Einsatz von Pflanzenschutzmitteln weitgehend zurückgedrängt.

Das getrocknete Mutterkorn enthält über 30 Alkaloide, die sich vom tetracyclischen *Ergolin* ableiten und in zwei Hauptgruppen einordnen lassen, die *Lysergsäureamide* und die *Clavine* [62,63].

Ergolin | (+) - Lysergsäure | Lysergsäureamide | Clavine

Zu den Lysergsäureamiden zählt z.B. (+)-*Ergometrin* (*Ergobasin*), ein zu den Hauptalkaloiden des Mutterkorns gehörendes Amid des 2-Amino-1-propanols. In viel geringerer Konzentration liegt (+)-*Ergobasinin* vor, das entsprechende Amid der (+)-*Isolysergsäure* mit invertierter Konfiguration an C-8. *Lysergsäure-N,N-diethylamid* (LSD, Lysergid) läßt sich aus Kulturen des Pilzes *Claviceps paspali* isolieren [62].

(+) - Ergometrin (Ergobasin Ergonovin) | (+) - Ergobasinin | (+) - Lysergsäure-*N,N*-diethylamid (LSD) | (+) - Ergin (+)-Erginin mit α-Konfiguration an C-8

Die *N,N*-unsubstituierten Amide *Ergin* und *Erginin* der Lysergsäure bzw. Isolysergsäure wurden in den Samen der in Mexiko heimischen Winden *Rivea corymbosa* und *Ipomoea tricolor* (Convolvulaceae) gefunden. Schon die Azteken verwendeten diese Samen als Zauberdroge „Ololiuqui“ bei religiösen und medizinischen Ritualen [26]. Die Nachkommen der Azteken in den abgelegenen Bergregionen Südmexikos gebrauchen die halluzinogene Ololiuqui-Droge bis heute bei ihren religiösen Zeremonien.

Das Mutterkorn enthält weitere Wirkstoffe, in denen Oligopeptid-Derivate zu Lysergsäureamiden verknüpft sind (Lysergsäurepeptidamide). (−)-*Ergotamin*, das Hauptalkaloid des Mutterkorns (1-2 g pro kg Mutterkorn), sowie (−)-*Ergocornin* und (+)-*Ergocryptin* sind repräsentative Beispiele [62,63].

(−) - Ergotamin (−) - Ergocornin (+) - Ergocryptin

Die im Mutterkorn weniger prominenten Isolysergsäurepeptidamide (α-Konfiguration an C-8) werden als *„Inine“* bezeichnet, z.B. *Ergotaminin*, *Ergocorninin* und *Ergocrytinin*. Aminosäure-Bausteine neben L-Prolin sind L-Phenylalanin und L-Alanin in Ergotamin, L-Valin in Ergocornin und L-Valin und L-Leucin in Ergocryptin.

(−) - Chanoclavin (−) - Festuclavin (+) - Setoclavin (−) - Agroclavin

Zu den weniger komplexen Clavinen zählen u. a. (–)-*Chanoclavin*, (–)-*Festuclavin*, (+)-*Setoclavin* und (–)-*Agroclavin*. (–)-Chanoclavin ist wahrscheinlich die offenkettige Vorstufe der Mutterkorn-Alkaloide. Die Clavine kommen im Mutterkorn verschiedener Gräser vor. In den mexikanischen Winden *Rivea corymbosa* und *Ipomea tricolor* wurde neben Chanoclavin auch (+)-*Lysergol* gefunden, ein durch Reduktion der Lysergsäure zugänglicher primärer Alkohol. (–)-Festuclavin wurde aus einer Schimmelpilz-Kultur (*Aspergillus fumigatus*) isoliert [62].

Wegen seiner Wirkstoffe wird *Claviceps purpurea* kultiviert. Dies gelingt durch Besprühen von blühendem Roggen in Freilandkultur mit einer Suspension der im Labor gezüchteten Konidiosporen besonders aktiver *Claviceps*-Stämme, die sich auf die Produktion bestimmter Wirkstoffe fast ohne unerwünschte Nebenalkaloide spezialisiert haben, so daß sich die Verarbeitung zu reinen, kristallisierten Präparaten erheblich vereinfacht. Vor allem Ergotamin (als Tartrat) und Ergobasin finden wegen ihrer wehenfördernden Wirkung in der Geburtshilfe und als Vasoconstrictoren (Gefäßverenger) bei Migräne-Anfällen Verwendung [25,26].

Auch die getrockneten und pulverisierten Sklerotien („Ergot") wirken wehenfördernd und gefäßverengend und werden seit Ende des 17. Jahrhunderts in der Geburtshilfe angewendet; daraus entwickelte sich die Bezeichnung „Mutterkorn". Zu hohe Dosen führen zu konvulsiven Krämpfen („Ergotismus convulsivus") und hemmen den Blutkreislauf so stark, daß periphere Gliedmaßen wie Finger und Zehen absterben („Ergotismus gangraenosus"). Diese Symptome traten bei den historisch bekannten epidemischen Mutterkorn-Vergiftungen in Mittel- und Osteuropa auf als Folge der unterlassenen Säuberung des Brotgetreides Roggen.

(–)-*Lysergsäure* als Edukt zur Partialsynthese des Ergobasins und davon abgeleiteter Arzneistoffe wird aus Züchtungen von *Claviceps paspali* durch Fermentation gewonnen. *Lysergsäure-N,N-diethylamid* (LSD, Lysergid) entsteht durch Aminolyse der Lysergsäure mit Diethylamin sowie durch Hydrolyse des Ergotamins. A. HOFFMANN entdeckte bei diesen Arbeiten [26,62] die stark psychoaktive Wirkung des LSD.

LSD ist bereits in geringer Dosis (0.05 bis 0.1 mg LSD-Tartrat) ein besonders intensiv wirkendes, die Sinne verschmelzendes Halluzinogen: Töne sollen als Farben, Berührungen als Geräusche empfunden werden. LSD fand vorübergehend in der Psychotherapie Anwendung, wurde jedoch 1966 aus triftigen Gründen (s.u.) als Medikament aus dem Verkehr gezogen, danach in „underground laboratories" mehr oder weniger rein hergestellt und unter verschiedenen, damals aktuellen Bezeichnungen (u.a. *Sunshine explosion*, *Strawberry*) auf den illegalen Markt gebracht.

LSD ist zwar kein typisches Suchtgift, führt jedoch zum Verlust der Bewegungskontrolle, zu dramatischen Störungen der Wahrnehmung und des Bewußtseins, zu panischer Angst und andauernden, manchmal im Selbstmord endenden psychotischen Zuständen, die dem Krankheitsbild der paranoiden Schizophrenie ähnlich sind [26]. Aufgrund dieser Wirkungen wird LSD als *Psychotomimetikum* bezeichnet. Zudem soll es Erbschäden verursachen [26].

4.6 Isochinoline

Gegenwärtig sind über 2500 Isochinolin-Alkaloide [64,65] bekannt. Sie enthalten die Phenylethylamin-Teilstruktur als Wirkstoffprinzip und stammen biogenetisch von den Aminosäuren Phenylalanin und Tyrosin, chemisch größtenteils vom *1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin*, *Hexahydrobenzo[a]chinolizin* und *1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin* ab. Bedeutende Grundskelette, die durchweg die 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-Teilstruktur enthalten, sind die *Phthalidisochinoline*, *Aporphine* und *Homoaporphine*, *Proaporphine* und *Homoproaporphine*, *Berbine*, *Protopine* sowie die vom *Morphinan* abgeleiteteten Alkaloide (Tab. 4).

Tab. 4. Stammheterocyclen der Isochinolin-Alkaloide

1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin (4a, 4, 3, b, 5, 8, 8a, 1, 2, N, a)	Hexahydro-benzo[a]chinolizin	1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (Kopf: A, B; Schwanz: C)	Phthalidisochinolin
Aporphin	Homoaporphin	Proaporphin	Homoproaporphin
Berbin	Protopin	Morphinan	

Isochinolin-Alkaloide finden sich vor allem in den Pflanzenfamilien der Papaveraceae (Mohngewächse), Berberidaceae (Berberitzen), Menispermaceae und Liliaceae (Liliengewächse).

4.6.1 1,2,3,4-Tetrahydroisochinoline

Einfache 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-Alkaloide [66] sind *Hydrohydrastinin* aus *Corydalis* (Fumariaceae), dessen 1-Lactam (1-C=O) oft neben komplexeren Alkaloiden isoliert wird, sowie (+)-*Salsolin* aus *Salsola richteri* (Chenopodiaceae). Aus Kakteen wurden (–)-*Lophophorin* (neben Mescalin aus dem Peyotl-Kaktus *Lophophora Williamsii*) und das Halluzinogen (+)-*Gigantin* (aus *Carnegia gigantea*) isoliert.

Hydrohydrastinin (+)-Salsonin (–) - Lophophorin (+) - Gigantin

4.6.2 Benzo[a]hexahydrochinolizine

Mehrere Pflanzen der Familie Rubiaceae enthalten Isochinolin-Alkaloide mit dem Grundskelett des Benzo[a]hexahydrochinolizins. Die aus den getrockneten Wurzeln der in Südamerika heimischen Rubiaceae *Uragoga ipecacuanha* gewonnene Droge „Radix Ipecacuanhae" („Ipecac", Brechwurzel) wirkt schleimlösend (als Expectorans) und wird gelegentlich zu diesem Zweck verabreicht. Die Droge enthält als Hauptalkaloid das (–)-*Emetin* neben (–)-*Protoemetin* und *Emetamin* [67]. Aus „Ipecac" werden homöopathische Arzneimittel gegen Erbrechen, Erkrankungen des Magen-Darm-Kanals und Migräne zubereitet; (–)-Emetin wirkt u.a. gegen Amöben [25].

Chinolizin Benzo[a]hexahydrochinolizin

(–) - Protoemetin (–) - Emetin Emetamin

4.6.3 1-Benzylisochinoline, 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline

Das aus *Cocculus laurifolius* (Menispermaceae) isolierte *Coclaurin*, und das in *Annona reticulata* (Anonaceae) enthaltene (S)-(+)-*Reticulin* sind die biogenetischen Vorstufen der Morphin- und Aporphin-Alkaloide im Schlafmohn, *Papaver somniferum* (Papaveraceae), aus dem das *Opium* gewonnen wird. Zu den weniger prominenten Opium-Alkaloiden gehören (+)-*Laudanosin* (Gehalt: 0.0008 %) als typisches Tetrahydroisochinolin-Alkaloid [68] und *Papaverin* (Gehalt: bis zu 1 %) mit heteroaromatischem Isochinolin-Ring. Papaverin wirkt gefäßerweiternd und als Muskelrelaxans [25].

rac. Coclaurin

(S) - (+) - Reticulin

Autumnalin

(+) - Laudanosin

Papaverin

Autumnalin aus der Herbstzeitlose *Colchicum autumnale* (Liliaceae) ist ein *Homobenzylisochinolin*. *Spirobenzylisochinolin-Alkaloide* [69] wie (–)-*Fumaricin* finden sich in verschieden Fumariaceae. In (–)-*Cryptocaustolin* aus *Cryptocarya* (Lauraceae) schließt das *ortho*-ständige Phenyl-Kohlenstoffatom der Benzyl-Gruppe (Ring C, S. 60) mit dem *N*-Atom des Rings B zum *Dibenzoindolizin*. Der Dihydrooxepin-Ring des (+)-*Cularins* aus *Corydalis* (Fumariaceae) bildet sich formal aus einer Ether-Brücke zwischen den Ringen A und C des 1,2,3,4-Tetrahydro-1-benzylisochinolins.

(–) - Fumaricin

(–) - Cryptaustolin

(+) - Cularin

4.6.4 Bisbenzylisochinoline

In den Bisbenzylisochinolin-Alkaloiden [70,71] sind zwei 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin Einheiten meist über Ether-Brücken miteinander verknüpft. Mit der Bezeichnung *Kopf* für die 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-Untereinheit und *Schwanz* für den 1-Benzyl-Rest kann man in drei Typen einteilen, *Kopf-Kopf-*, *Schwanz-Schwanz-* und *Kopf-Schwanz*-verknüpfte Bis-Alkaloide. Einfachster Vertreter ist das (−)-*Dauricin* aus *Menispermum dauricum* und anderen Menispermaceae mit einer Schwanz-Schwanz-Vernüpfung.

(−) - Dauricin
[Schwanz–Schwanz]

(+) - Oxyacanthin
[Kopf–Kopf / Schwanz–Schwanz]

(+) - Tetrandin
[Kopf–Kopf / Schwanz–Schwanz]

Die meisten Bisbenzylisochinolin-Alkaloide [70,71] sind makrocyclische Strukturen mit zwei oder mehr Brücken. (+)-*Oxyacanthin* aus den Wurzeln der Berberitze *Berberis vulgaris* (Berberidaceae) und (+)-*Tetrandin*, ein analgetisch und antipyretisch wirksamer Inhaltsstoff der chinesischen Droge *han-fang-shi* aus der Wurzel von *Stefania tetranda* (Menispermaceae), enthalten Ether-Brücken vom Kopf-Kopf- und Schwanz-Schwanz-Typ.

(+) - Trilobin
[(Kopf–Kopf)2 / Schwanz–Schwanz]

(+) - Tiliacorin
[(Kopf–Kopf)2 / Schwanz–Schwanz-CC]

(+) - Tubocurarinchlorid
[Kopf 1–Schwanz 2 / Schwanz 1–Kopf 2]

Bisbenzylisochinolin-Alkaloide mit je einer Schwanz-Schwanz-Ether-Brücke und je zwei zu einer Dibenzo[b,e]dioxin-Untereinheit verknüpfenden Kopf-Kopf-Ether-Brücken sind (+)-*Trilobin* aus der Wurzel von *Cocculus trilobus* sowie (+)-*Tiliacorin* aus *Tiliacora acuminata* (Menispermaceae). In letzterem verknüpfen sich die „Schwänze" zur Biphenyl-Teilstruktur.

Zu den bekanntesten Bibenzylisochinolin-Alkaloiden zählen die Enantiomere des *Tubocurarinchlorids* der südamerikanischen Liane *Chondodendron tomentosum* (Menispermaceae) mit Kopf-Schwanz und Schwanz-Kopf-Verknüpfung beider Tetrahydroisochinolin-Untereinheiten. Tubocurarinchlorid ist ein Wirkstoff des Pfeilgiftes *Curare* [26,71] einiger südamerikanischer Indianerstämme; sie zerstampfen die Lianenrinde mit Wasser, dampfen den Auszug zu einem zähen Sirup ein, mit dem sie die Pfeilspitzen bestreichen. Das vom Pfeil getroffene Opfer wird durch Muskel- und Atemlähmung getötet oder zumindest fluchtunfähig. Das oral wirkungslose (+)-Tubocurarinchlorid wirkt intravenös als Muskelrelaxans [25], z.B. bei chirurgischen Eingriffen.

4.6.5 Phthalidisochinoline

Phthalidisochinolin-Alkaloide [72] findet man in Berberidaceae, Papaveraceae und Ranunculaceae. (–)-*ß-Hydrastin* wird neben anderen Alkaloiden aus *Hydrastis canadensis* (Ranunculaceae)) und aus der Berberitze isoliert (–)-*Narcotolin* und (–)-*Narcotin* (auch als *Noscapin* bekannt) gehören zu den *Opium-Alkaloiden*; beide werden aus den Schalen der reifen Mohnkapseln gewonnen.

(–) - ß-Hydrastin (–) - Narcotolin (–) - Narcotin

Hydrastinin Opiansäure

Das Hydrochlorid des Hydrastins wirkt hämostatisch und antiseptisch, (–)-Narcotin schmerzbetäubend und hustenstillend [25].

ß-Hydrastin und und die anderen Phthalidisochinoline werden durch Oxidation mit Salpetersäure zu *Opiansäure* und *Hydrastinin* (1-Hydroxy-6,7-methylendioxy-*N*-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin) gespalten, das mit seinem Immonium-Hydroxid äquilibriert. Aus diesen Spaltprodukten ergab sich die Konstitution der Alkaloide.

4.6.6 Aporphine und Homoaporphine

In den *Aporphin*-Alkaloiden [73,74] schließen beide benzoide Ringe (B und C) durch eine Biphenyl-Bindung das 1-Benzylisochinolin-Grundskelett zum Tetracyclus. Beispiele sind (+)-*Isothebain* aus *Papaver orientale* (Papaveraceae), (+)-*Corydin* und das anti-adrenergisch wirksame (+)-Isocorydin aus den Kolben von *Corydalis cava* (Fumariaceae) sowie (+)-*Glaucin* aus *Glaucium flavum* (Papaveraceae) und *Corydalis*-Arten (Fumariaceae). Die in Chile und Peru als „Boldo" gegen die *Chagas*-Infektion durch *Trypanosomen cruzi* verwendeten Blätter von *Peumus boldus* (Monimiaceae) enthalten das Aporphin-Alkaloid (+)-*Boldin*. (–)-*Multiforamin* aus *Kreysigia* (Liliaceae) verkörpert ein *Homoaporphin*-Alkaloid mit zentralem Siebenring.

(+) - Isothebain

(+) - Corydin

(+) - Isocorydin

(+) - Boldin

(+) - Glaucin

(–) - Multifloramin

4.6.7 Proaporphine und Homoproaporphine

In den *Proaporphinen* [75,76] ist der Phenyl-Ring C des Benzylisochinolins zum gekreuzt konjugierten Cyclohexa-2,5-dienon entaromatisiert und spirocyclisch mit dem Fünfring D verknüpft. (+)-*Pronuciferin* findet sich in mehreren Pflanzenfamilien (Euphorbiaceae, Nelumbonaceae, Papaveraceae), (–)-*Orientalinon* in Mohngewächsen wie *Papaver orientale*. Homoproaporphine wie (+)-*Bulbocodin* aus *Bulbocodium* (Liliaceae) enthalten einen homologisierten Ring D.

(+) - Pronuciferin (–) - Orientalinon (+) - Bulbocodin

4.6.8 Berbine

Schließt sich im 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin ein vierter Ring zum *N*-Atom, so entsteht formal das als *Berbin* bezeichnete 5,8,13,13a-Tetrahydro-6*H*-dibenzo[a,g]chinolizin als Grundskelett mehrerer Alkaloide aus Berberidaceae, Fumariaceae, Papaveraceae und Rutaceae.

Berbin

Die Berberitze *Berberis vulgaris* enthält z.B. das gelbe antibakteriell, antipyretisch und gegen Malaria-Erreger wirkende Immonium-Hydroxid *Berberin* [77]; auch *Coptisin*, das Hauptalkaloid des Schöllkrauts, *Chelidonium majus* (Papaveraceae), ist ein Pyridinium-Hydroxid. Ähnliche Substitutionsmuster, jedoch mit entaromatisiertem Pyridin-Ringen, enthalten (–)-*Ophiocarpin* und (–)-*Canadin* aus *Corydalis cava* und *tuberosa* (Fumariaceae); die in Nordamerika kultivierten Pflanzen produzieren auch andere Substitutionsvarianten wie (+)-*Corybulbin* und (+)-*Corydalin*.

Berberin Coptisin (−) - Ophiocarpin

(−) - Canadin (+) - Corybulbin (+) - Corydalin

4.6.9 Protopine

Formal eng verwandt mit den Berbinen sind die *Protopin*-Alkaloide [78], in denen die Brückenkopf-Bindung des Chinolizin-Bicyclus fehlt. Namensgeber dieser Alkaloide ist das in mehreren Pflanzenfamilien (Fumariaceae, Hypecoaceae, Papaveraceae) vorkommende *Protopin*. Unter zahlreichen weiteren Strukturvarianten sind (+)-*Corycavamin* und (+)-*Corycavidin* aus *Corydalis cava* und *tuberosa* (Fumariaceae).

Protopin (+) - Corycavamin (+) - Corycavidin

4.6.10 Morphinane

Eine 180°-Drehung des Perhydroisochinolin-Rings im 1-Benzyldecahydroisochinolin um die C-1–C-8a-Bindung und Knüpfung einer zusätzlichen Bindung von C-4a nach

C-2' führt formal zum tetracyclischen *Morphinan*, dem Grundskelett des wohl bekanntesten Alkaloids (–)-*Morphin* und anderer Morphinan-Alkaloide [79-81].

1-Benzyldecahydroisochinolin Morphinan

(–)-Morphin ist das Hauptalkaloid des *Opiums* [82] aus dem Schlafmohn *Papaver somniferum* (Papaveraceae). Es war das erste, aus einer pflanzlichen Droge rein isolierte Alkaloid (SERTÜRNER 1806). Die von ROBINSON 1925 vorgeschlagene Strukturformel **1** bringt die T-Form des (–)-Morphins nicht so klar zum Ausdruck wie die durch RÖNTGEN-Beugung ermittelte Stereoformel **2** mit der IUPAC-konformen Positionsbezifferung.

1 ≡ **2**

R = R' = H : (–) - Morphin

R = OCH_3 ; R' = H : (–) - Codein

R = R' = $COCH_3$: (–) - Heroin

Der Schlafmohn *Papaver somniferum* (Papaveraceae) wird zur Ölsaat- und Opiumgewinnung in Mittelamerika sowie von Südostasien bis Skandinavien angebaut. Die einjährige, pflegeleichte Pflanze wächst mehr als 1 m hoch, bildet länglich-ovale, graugrüne Blätter, weiße bis rotviolette Blüten und zur Reifezeit walnußgroße Porenkapseln mit einigen hundert etwa 0.5 mm großen, nierenförmigen blaugrauen, ölhaltigen Samen. Zwischen Blüte und Reife produziert die Pflanze in ihrem Röhrensystem einen weißlichen, klebrigen, als Latex bezeichneten Milchsaft, in dem sie Isochinolin-Alkaloide synthetisiert und speichert. Vor der Reifezeit im Frühsommer enthalten die Mohnkapseln besonders viel Latex. Zur arbeitszeitaufwendigen Gewinnung des Opiums werden die noch blaßgrünen nicht ganz reifen Mohnkapseln mit mehrschneidigen Messern parallel angeritzt. Der austretende zunächst weiße Milchsaft härtet an der Luft unter Bräunung infolge der enzymatischen Oxidation phenolischer Inhaltsstoffe zum harzartigen, klebrigen Opium, das von den Kapseln abgestreift und zu Kugeln oder Würfeln geknetet wird.

Opium enthält neben Proteinen, Fetten, Zuckern, Harzen und Wachsen bis zu 20 % (–)-Morphin sowie über vierzig weitere Isochinolin-Alkaloide wie die bereits erwähnten Benzylisochinoline *Papaverin* und *Narcotin*. Zu den prominentesten *Opium-Alkaloiden* gehören jedoch die Morphinan-Derivate (–)-*Codein*, der Monomethylether (Arylether) des (–)-Morphins, das Codein-Isomer (–)-*Neopin*, dessen Oxidationsprodukt (–)-*Neopinon*, der Dienolmethylether (–)-*Thebain*, das entsprechende Enon (–)-*Thebainon* sowie (+)-*Methoxythebainon*. Das als *Heroin* bekannte (–)-*Diacetylmorphin* kommt nicht natürlich vor; es wird durch Acetylierung des (–)-Morphins hergestellt.

(–) -Neopin (–) -Neopinon (–) - Thebain

(–) -Thebainon (+) - Methoxythebainon (–) -Sinomenin

Morphinan-Alkaloide sind eine Spezialität der Papaveraceae und kommen selten in anderen Pflanzenfamilien vor. Die Wurzel von *Sinomenium acutum* (Menispermaceae) enthält z.B. (–)-*Sinomenin*, das Enantiomer des *Methoxythebainons*.

(–)-Morphin als hochwirksamer Schmerzstiller und (–)-Codein als Hustendämpfer sind die am häufigsten verschriebenen Wirkstoffe pflanzlicher Herkunft [82]. Die schmerzstillende, auch euphorisierende Wirkung dieser beiden Hauptalkaloide des Opiums wurde bereits in der Antike genutzt. Eine der langlebigsten Arzneien der Geschichte ist der vom Leibarzt ANDROMACHUS des römischen Kaisers NERO (37-68 n.Chr.) hauptsächlich aus Wein, Opium und Schlangengiften zubereitete *Theriak*, der gegen alle Krankheiten und Vergiftungen wirksam sein sollte und bis gegen Ende der siebziger Jahre in verschiedenen Rezepturen angewendet wurde [82]. Wäßrig-ethanolische Opiumtinktur (Gehalt an (–)-Morphin etwa 1 %) wird als Obstipans bei schweren Durchfällen verwendet.

Fast alle genuinen Morphinan-Alkaloide aus Opium, besonders (–)-Morphin und (–)-Thebain, in etwas höheren Dosen auch (–)-Codein und die meisten anderen, wirken verstopfend, schmerzbetäubend, euphorisierend, halluzinogen [25,26]. Schnell und intensiv wirkt das auf dem illegalen Rauschgiftmarkt begehrte, nicht genuine (–)-Heroin mit seinem besonders ausgeprägten Suchtpotential. Es wurde während des ersten Weltkriegs Verwundeten zur Schmerzstillung und Frontsoldaten zur Stimulation ihrer Kampfbereitschaft intravenös gespritzt („Heroisierung“, daher die Bezeichnung Heroin) mit der Folge, daß viele der Betroffenen suchtkrank wurden [26]. Der menschliche Organismus gewöhnt sich rasch an Morphin und Heroin, so daß der Süchtige immer höhere Dosen (von etwa 10 mg beim Einstieg zu mehr als 1 g im Suchtstadium) für den euphorisierenden Trip benötigt, die bei Erstanwendung tödlich wären. Die Nebenwirkungen nach den Räuschen (Leibschmerzen, Erbrechen, Durchfälle, schmerzhafte Krämpfe der gesamten Muskulatur, Depersonalisation) sind schließlich so heftig, daß der Süchtige in erster Linie zur akuten Beseitigung dieser Entzugserscheinungen [26] und kaum noch zur Euphorisierung die Injektionspritze ergreift.

4.6.11 Benzophenanthridine

Benzophenanthridin-Alkaloide [83] sind Inhaltsstoffe mehrerer bekannter Heilpflanzen aus der Familie Papaveraceae. Die kanadische Blutwurzel *Sanguinaria canadensis* enthält z.B. *Sanguinarin*. Zu den Wirkstoffen der Wurzel des Schöllkrauts *Chelidonium majus*, aus der Phytopharmaka gegen Leber- und Gallenleiden zubereitet werden, gehören *Chelerythrin* und das gegen *Herpes simplex* Viren wirkende (+)-*Chelidonin.*

Sanguinarin — Chelerythrin — (+) - Chelidonin

4.6.12 Isochinolin-Alkaloide vom Lycorin-Typ

Aus der Familie der *Amaryllidaceae* werden Alkaloide isoliert, die sich vom Tetrahydroisochinolin-Grundskelett ableiten und ihrer Herkunft entsprechend auch als

Amaryllidaceae-Alkaloide [84,85] bezeichnet werden. (–)-*Lycorin* und (+)-*Tazettin* werden u.a. aus den Zwiebeln von *Lycoris radiata*, *Narcissus pseudonarcissus*, und *Narcissus tazetta* isoliert. Das kaukasische Schneeglöckchen *Galanthus woronowii* (Amaryllidaceae) enthält (–)-*Galanthamin*, das als Cholinesterase-Inhibitor wirkt.

(–) - Lycorin   (+) - Tazettin   (–) - Galanthamin

4.7 Chinoline

Die etwa 200 Chinolin-Alkaloide [86,87] enthalten hauptsächlich *Chinolin*, *Furochinolin* und die entsprechenden *Chinolone* als Grundskelette.

Chinolin   2-Chinolon   4-Chinolon   Furo[2,3-b]chinolin   Furo[2,3-b]-4-chinolon

4.7.1 Chinoline

Die getrocknete Zweigrinde des in Südamerika wachsenden Baumes *Galipea officinalis* (Rutaceae) wird zu homöopathischen Zubereitungen gegen Verdauungsbeschwerden und Diarrhöe verarbeitet; die Rinde enthält das Chinolin-Alkaloid *Galipin*. Der Stamm und die Wurzeln des in China heimischen Baumes *Camptotheka acumina-*

ta (Nyssaceae) enthält das antileukämisch und antineoplastisch wirkende (+)-*Camptothecin* mit Pyrrolo[3,4-c]chinolin als heterocyclischem Grundskelett.

Galipin

(+) - Camptothecin

Pharmakologisch bedeutend sind die über 30 als *China-Alkaloide* [87] bezeichneten Derivate und Stereoisomere des bis zu 8 % in der trockenen *Chinarinde* enthaltenen (–)-*Chinins*. Die Chinarinde stammt von dem in Südamerika wild wachsenden und in Java kultivierten *Cinchona*-Baum *Cinchona officinalis* (Rubiaceae). Das blaugrün fluoreszierende (–)-*Chinin* enthält einen 6-Methoxychinolin-Ring, der in 4-Stellung über ein asymmetrisches C-Atom mit 3-Vinylchinuclidin verknüpft ist. Als *Chinuclidin* bezeichnet man 1-Azabicyclo[2.2.2]octan. Das mit einem Gehalt von bis zu 3 % in der Chinarinde enthaltene (+)-*Chinidin* ist ein Diastereomer mit invertierter Konfiguration am Alkohol-C-Atom und *exo*-verknüpftem Chinuclidin-Ring. In zwei weiteren China-Alkaloiden, (+)-*Cinchonin* und (–)-*Cinchonidin* entfällt jeweils die Methoxy-Funktion des (–)-Chinins und (+)-Chinidins. Im (+)-*Chinotoxin* ist die sekundäre Alkohol-Funktion des Chinins zum Keton oxidiert, und der Chinuclidin-Ring hat sich zum Piperidin geöffnet.

R = OCH_3 : (–) - Chinin
R = H : (–) - Cinchonidin

R = OCH_3 : (+) - Chinidin
R = H : (+) - Cinchonin

(+) - Chinotoxin

CrO_3

Chininsäure

Merochinen

(–)-Chinin wird zur Therapie der Malaria eingesetzt [25]. Es wirkt außerdem fiebersenkend, schmerzstillend [25] und findet in der Veterinärmedizin entsprechende Anwendung; wegen seines angenehm bitteren Geschmacks wird es Mineralwässern beigemischt („Tonic Water"). (–)-Chinidin wirkt antiarrhythmisch [25].

Die Oxidation des Chinins mit Chromsäure liefert Chininsäure und das Piperidin-Derivat Merochinen. Aus den Abbauprodukten ergab sich die von WOODWARD 1945 abschließend durch Totalsynthese bewiesene Struktur.

4.7.2 Chinolone

2- und 4-Chinolone sind Inhaltsstoffe der Rutaceae [88]. Die Rinde des Baumes *Lunasia costulata* (Rutaceae) enthält z.B. das 2-Chinolon (+)-*Lunacridin*. sowie das 4-Chinolon *Lunamarin*. Das als *Echinopsin* bekannte 1-Methyl-4-(1*H*)-chinolon wird aus dem Korbblütler *Echinops ritro* und anderen *Echinops*-Arten (Asteraceae) isoliert.

(+) - Lunacridin — Echinopsin — Lunamarin

4.7.3 Furochinoline und Furochinolone

Auch Furochinoline und Furochinolone [88] gehören zu den Inhaltsstoffen der Rutaceae, z.B. *Dictamnin* aus *Dictamnus albus* und *Skimmianin* aus *Skimmia japonica*, das vom 2-Chinolon (+)-*Lunacridin* abstammende (–)-*Lunacrin* sowie die Substitutionsvariante (–)-*Lunin* aus *Lunasia costulata* und anderen *Lunasia*-Arten. Auch Furochinolone mit terpenoiden Resten sind bekannt.

R = H : Dictamnin
R = OCH_3 : Skimmianin

(–) - Lunacrin

(–) - Lunin

4.8 Acridine und Chinazoline

Von den benzokondensierten Heterocyclen bilden Acridin und Chinazolin den Stammheterocyclus von etwa je 40 *Acridin-* [89,90] und *Chinazolin*-Alkaloiden [89,91]. Ein Acridin-Alkaloid, ist das aus *Evodia-* und *Teclea*-Arten (Rutaceae) isolierte *Evoxanthin*. (+)-*Febrifugin* aus *Dichroa febrifuga* (Saxifragaceae) ist ein Chinazolin-Alkaloid, das in der Tiermedizin gegen Pilzinfektionen der Atemwege (*Coccidioides*-Mykosen) angewendet wird.

Acridin Evoxanthin Chinazolin (+) - Febrifugin

4.9 Imidazole und Pyrimidine

Imidazol und Pyrimidin sind die Stammheterocyclen einer noch kleinen Gruppe von Alkaloiden [92,93], die aus verschiedenen Euphorbiaceae isoliert wurden, z.B. das Histamin-Derivat *Glochidin* aus *Glochidion* und das vom Imidazo[1,2-a]pyrimidin abgeleitete *Alchornin* aus *Alchornea*, einem heterocyclischen *Guanidin*. Auch das in den Ovarien und der Leber des im Pazifik lebenden Kugel- oder Fugu-Fisches *Spheroides rubripes* (Tetraodontidae) enthaltene, hochtoxische (–)-*Tetrodotoxin* [94] ist ein heterocyclisches Guanidin.

Glochidin Alchornin (–) - Tetrodotoxin

(+) - Pilocarpin

Die als *Jaborandi*-Blätter bezeichneten, getrockneten Fiederblättchen des in Brasilien wachsenden Baumes *Pilocarpus jaborandi* (Rutaceae) enthalten das Imidazol-

Alkaloid (+)-*Pilocarpin* [93]. Seine verdünnte wäßrige Lösung wird zur Verminderung des Augeninnendrucks bei Glaukomen in das Auge geträufelt.

4.10 Purine

Genußgetränke wie *Kaffee*, *Tee*, *Kakao*, *Maté* und *Cola*-Limonaden enthalten anregende Wirkstoffe, die formal vom Dioxo-Tautomer des nicht existenten 2,6-Dihydroxypurins, letzten Endes vom 9*H*-Tautomer des Purins abstammen und daher als *Purin-Stimulantien* bezeichnet werden. „Kaffebohnen“, die Samen des in den Tropen kultivierten Strauches *Coffea arabica* (Rubiaceae) enthalten bis zu 2 % *Coffein* neben Spuren von demethyliertem Coffein, *Theobromin* und seinem Regioisomer *Theophyllin* [25]. Ähnliche Gehalte an Purinen (2 % Coffein, 0.05 % Theobromin) finden sich in „Kolanüssen“, den Samenkernen des im tropischen Afrika, Indien und Südamerika kultivierten Baumes *Cola acuminata* (Sterculiaceae) sowie in den als Maté bezeichneten Blättern des im Südbrasilien und Paraguay wachsenden Baumes *Ilex paraguariensis* (Aquifoliaceae). Reicher an Coffein (2.5 bis 4 %) ist der schwarze und grüne Tee aus den jungen Blättern und Blattknospen des hauptsächlich in Südostasien kultivierten Teestrauchs *Camellia sinensis* (Theaceae). „Kakaobohnen“, die Samen des in Brasilen, Westindien und anderen tropischen Ländern kultivierten Baumes *Theobroma cacao* (Sterculiaceae) enthalten etwa 1 % Theobromin und 0.2 % Coffein.

Purin (Imidazo[4,5-d]pyrimidin)

7*H*-Tautomer 9*H*-Tautomer

2,6-Dihydroxypurin

Dioxo-Tautomer

Coffein Theobromin Theophyllin

Alle Purin-Stimulantien fördern Diurese und Gallensekretion, wirken individuell unterschiedlich belebend, gefäßerweiternd und regen die Herztätigkeit an [25,26].

5 Nichtheterocyclische Alkaloide

5.1 Alkaloide mit exocyclischem *N*-Atom

5.1.1 Phenethylamine (β-Phenylethylamine)

Das zu den Nebennierenhormonen gehörende blutdrucksteigernde (–)-*Adrenalin* ist ein Phenethylamin-Derivat, das zwar nicht als Alkaloid eingestuft wird, ebensowenig wie (–)-*Chloramphenicol (Chloromycetin)*, ein Antiobiotikum aus dem Pilz *Streptomyces venezuelae*. Die geöffnete Tetrahydroisochinolin-Struktur dieser Wirkstoffe fällt dennoch auf, auch in dem *Phenethylamin*-Alkaloid [96] (–)-*Ephedrin* aus *Ephedra vulgaris* und *Ephedra sinica*, der in China schon lange bekannten *Ma Huang*-Droge [25], und anderen Arten der Ephedraceae-Familie. (–)-Ephedrin wird als Bronchodilatator bei Asthmaanfällen angewendet; gleichzeitig wirkt es blutdrucksteigernd und anregend auf das sympathische Nervensystem (indirektes Sympathomimeticum).

(R)-(–) - Adrenalin

(1R,2S)-(–) - Ephedrin

(1R,2R)-(–) - Chloramphenicol

(1S,2S)- (+) - Cathin
(+) - Norpseudoephedrin

(1R,2S)-(–) - Norephedrin

(2R)-(–) - Cathinon

In höheren Lagen Südarabiens und Südostafrikas gedeiht der Kath-Strauch *Catha edulis* (Celestraceae, Spindelbaumgewächse). Kath-Blätter („Quat") werden hauptsächlich im Jemen zur Hebung der Stimmung und der Gesprächigkeit gekaut [26]. Die Droge beeinträchtigt das Wahrnehmungs-, Konzentrations- und Arbeitsvermögen, wirkt aber nicht typisch halluzinogen und kaum suchterregend; Nebenwirkungen sind Pupillenerweiterung, Blutdruckanstieg und Herzrhythmusstörungen. Das mit (+)-Norpseudoephedrin identische (+)-*Cathin*, ein Diastereomer des (–)-Norephedrins, sowie (–)-*Cathinon* sind die wichtigsten Wirkstoffe der frischen Kath-Droge [26].

Das als *Hordenin* bekannte *N,N*-Dimethyl-*p*-hydroxyphenylethylamin gehört zu den Inhaltsstoffen des indischen Hanfs *Cannabis sativa var. indica* (Moraceae) [97]. Eines

der bekanntesten Phenylethylamine pflanzlicher Herkunft ist zweifellos *Mescalin* aus dem in Mexiko heimischen und dort als „Peyotl“ oder „Peyote“ bezeichneten, olivgrünen Kaktus *Lophophora Williamsii* (Cactaceae) [26]. Zur Verarbeitung wird der rübenförmig aus der Erde ragende, in Kompartimente zerfurchte Kopf von der Größe eines kleinen Kürbis abgeschnitten, getrocknet und längs der Furchen in knopfgroße Stücke zerbrochen. Die so erhaltenen, wegen des Mescalin-Gehalts unangenehm bitter schmeckenden, zu Erbrechen reizenden „Peyote-Knöpfe“ („Buttons“) werden gekaut und wirken dann ähnlich auf die Psyche wie das in viel geringeren Dosen halluzinogene, geschmacklose LSD (S. 59).

Hordenin

Mescalin

Phenethylamine sind durch einfache Synthesen gut zugänglich (S. 163) und finden als „Weckamine“, „Appetitzügler“ und synthetische Halluzinogene („Designer-Drogen“, S. 161) [96] Anwendung, ebenso wie die den Phenethylaminen sehr ähnlichen, als Indolalkaloide eingestuften Tryptamine (S. 48, 164).

Über die psychotoxische Wirkung der vor allem als Gewürz bekannten Muskatnuß (*Myristica fragrans*, Myristicaceae, „Nutmeg“) gibt es widersprüchliche Angaben [26]. Neben Safrol und anderen substituierten Allybenzen-Derivaten mit Mescalin-ähnlichem Skelett ist *Myristicin* der bekannteste Inhaltsstoff. Ob diese Wirkstoffe als solche halluzinogen wirken oder mit den biogenen Aminen der Verdauungsorgane durch Transaminasen in halluzinogene Phenethylamine vom Typ der synthetischen Amphetamine (S. 161) übergehen, ist nicht geklärt.

Myristicin + $R-NH_2$ → ?

N-Alkyl-3,4-methylendioxy-5-methoxyamphetamin

5.1.2 Acylamine

Zu den Alkaloiden mit exocyclischem *N*-Atom zählen die Tropolon-Derivate (–)-*Colchicein* und (–)-*Colchicin* [98] aus der Herbstzeitlose *Colchicum autumnale*

(Liliaceae). Beide Alkaloide sind *N*-Alkylacetamide (*N*-Acylamine) und daher *NH*-Säuren; wäßrige Lösungen reagieren schwach sauer. (–)-Colchicin hemmt die Zellteilung (Mitosegift) und wurde als Antineoplasticum eingesetzt.

(–) - Colchicein

(–) - Colchicin

5.2 Amide und makrocyclische Lactame biogener Amine

Offenkettige sowie cyclische Fett- und Zimtsäureamide der biogenen Amine *Putrescin, Spermidin* und *Spermin* finden sich als Inhaltsstoffe einiger Pflanzenfamilien und werden als Alkaloide eingeordnet [99].

Putrescin

Spermidin

Spermin

Paucin aus *Pentaclethra* (Leguminosae) ist das Amid aus 3,4-Dihydroxyzimtsäure und Putrescin; *Inandenin-12-on* aus *Oncinotis* (Apocynaceae) ist eine Ketolactam des Spermidins.

Paucin

Inandenin-12-on

Codonocarpin aus *Codonocarpus* (Gyrostemonaceae) und (+)-*Chaenorhin* aus *Chaenorhinum* (Scrophulariaceae) sind macrocyclische Lactame des Spermidins und Spermins [99].

Codonacarpin

(+) - Chaenorhin

Blätter, Stengel und Wurzeln des indischen Hanfs *Cannabis sativa var. indica* (Moraceae) enthalten die bicyclischen Spermidin-Lactame (+)-*Cannabisativin* und (+)-*Anhydrocannabisativin* [97].

(+) - Cannabisativin

(+) - Anhydrocannabisativin

5.3 Cyclopeptid-Alkaloide

Manche Mutterkorn-Alkaloide, z.B. Ergotamin (S. 58) kann man als Indol- und Peptid-Alkaloide einordnen. – Makrocyclische *Cyclopeptid*-Alkaloide (*Ansa*-Peptide, Phencyclopeptine) [100] mit Styrylamin- oder Phenylethylamin-Untereinheiten als gemeinsamem Merkmal kommen vor allem in der Rhamnaceae-Familie vor. Der Ringschluß resultiert auf der einen Seite aus einer β-Phenoxy-Ether-Bindung zur *N*-terminalen Aminosäure (β-Hydroxy-isoleucin, -Leucin, -Phenylalanin, -Prolin, -Valin) eines Dipeptids; die Carboxy-Funktion der *C*-terminalen Aminosäure schließt auf der anderen Seite mit der Styryl- bzw. der Phenylethylamino-Funktion einen vierzehn-

gliedrigen Cyclodipeptid-Ring. Eine dritte Aminosäure (z.B. *N,N*-Dimethylisoleucin oder *N,N*-Dimethylvalin) verknüpft über eine dritte Peptidbindung die Seitenkette. Beispiele sind *Frangulanin* und *Integerrin* aus *Ceanothus americanus* (New Jersey-Tee) und *Pandamin* aus *Panda oleosa* (Rhamnaceae).

Frangulanin

Integerrin

Pandamin

Seltener sind dreizehn- und vierzehngliedrige Cyclopeptid-Alkaloide mit *m*-substituierten Styrylamin-Substrukturen wie *Zizyphin-A* aus *Zizyphus oenoplia* und *Mucronin-A* aus *Zizyphus mucronata* (Rhamnaceae).

Zizyphin-A

Mucronin-A

Zizyphus mucronata wurde von den Eingeborenen Süd- und Zentralafrikas zur Behandlung von Diarrhöe und Dysenterie verwendet. Einige der isolierten Peptid-Alkaloide wirken antibiotisch und schwach fungizid [100].

5.4 Terpen-Alkaloide

Manche der über 200 bekannten Terpen-Alkaloide enthalten terpenoide Reste an den Grundskeletten der in Abschn. 4 besprochenen heterocyclischen Alkaloide; in anderen ist das *N*-Atom Teil eines Mono-, Sesqui- oder Diterpens oder Teil eines Substituenten am Terpen-Grundskelett.

5.4.1 Hemi- und Monoterpen-Alkaloide

Lophocerin aus *Lophocereus* (Cactaceae) enthält den Dihydroisoprenyl-Rest als Teil des Tetrahydroisochinolins [66]; *Acrophyllin* ist ein Furochinolon-Alkaloid [88] mit *N*-Isoprenyl-Rest aus *Acronychia* (Rutaceae), und im Acridin-Alkaloid [90] *Atalaphyllin* sind zwei Isoprenyl-Reste an einen benzoiden Ring gebunden.

Lophocerin Acrophyllin Atalaphyllin

Das Pyridin-Alkaloid (S)-(−)-*Actinidin* aus *Valeriana officinalis* (Valerianaceae) und der australischen Ameise *Iridimyrmex nitidiceps* verkörpert ein heterocyclisches Monoterpen und ist wahrscheinlich ein die Katzen anziehender und euphorisierender Inhaltsstoff des Baldrians [11]. Dasselbe Terpen-Grundskelett liegt auch im Pyridin-Alkaloid (S)-(−)-*Tecostidin* und im Piperidin-Alkaloid (−)-*Tecomanin* aus *Tecoma stans* (Bignoniaceae) vor.

(S)-(−) - Actinidin (S)-(−) - Tecostidin (−) - Tecomanin

5.4.2 Sesquiterpen-Alkaloide

Mehrere traditionell als heterocyclisch klassifizierte Alkaloide mit C_{15}-Grundskelett sind Sesquiterpene wie das bereits erwähnte (−)-*Nupharidin* und sein Desoxy-Derivat

(S. 47). Alkaloide mit unverkennbarem Sesquiterpen-Grundskelett finden sich in der Rinde und den Blättern einiger in Westafrika wachsender Bäume der Annonaceae-Familie. In dieser kleinen Gruppe von *Indolyl-* und *Indolosesquiterpenen* [101] ist das vom Farnesan abstammende Sesquiterpen *Driman* sowie dessen Umlagerungs- und Dehydrierungsprodukt in Position 11 an einen β-Indolyl-Rest gebunden. In (+)-*Polyalthenol* und (–)-*Isopolyalthenol* aus *Greenwayodendron (Polyalthia) oliveri* und *suaveolens* (Annonaceae) ist der Indolyl-Rest in β-Stellung verknüpft. (–)-*Neopolyalthenol* aus *Greenwayodendron suavolens* enthält dagegen einen α-Indolyl-Rest.

Driman Farnesan

(+) - Polyalthenol Isopolyalthenol (–) - Neopolyalthenol

Durch zusätzlichen Ringschluß bilden sich in *Greenwayodendron suaveolens* aus den 11-α-*Indolyl*sesquiterpenen pentacyclische *Indolo*sesquiterpene, die als (–)-*Polyveolin* und *Greenwayodendrine* bezeichnet werden; die Pflanze enthält z.B. (+)-*Greenwayodendrin-3β-ol* und dessen Derivate (3β-Acetoxy- und 3-on) [101].

(–) - Polyveolin (+) - Greenwayodendrin-3β-ol

5.4.3 Diterpen-Alkaloide

Alkaloide mit Atisan-, Kauran- und Aconan-Grundskelett

Die meisten der fast 200 Diterpen-Alkaloide sind Inhaltsstoffe von Pflanzen aus den Familien der Ranunculaceae und Garryaceae. Sie leiten sich von den Diterpenen *Atisan* und *Kauran* ab, aus denen formal durch Einbau einer *N*-Ethyl-Gruppe zwischen C-19 und C-20 die Alkaloid-Grundskelette des *Atisins* und *Veatchins* hervorgehen.

Atisan | Kauran | Aconan (C_{19})

Atisin- | Veatchin-Grundskelett | (+) - Lycoctonin

(+) - Atisin | (–) - Veatchin | (+) - Aconitin

Heteratisin | (+) - Aconin

Tab. 5. Von Atisan, Kauran und Aconan abgeleitete Diterpen-Alkaloide

(+)-*Atisin* kommt in den Wurzeln der Atis-Pflanze *Aconitum heterophyllum* (Ranunculaceae) vor. (–)-*Veatchin* ist ein Inhaltsstoff der Rinde von *Garrya veatchii* (Garryaceae) [102-105]. Die Alkaloide des bekannten, blauviolett blühenden Eisenhuts, *Aconitum napellus* (Ranunculaceae), leiten sich vom *nor*-Diterpen (C_{19}) *Aconan* ab, indem formal eine *N*-Ethyl-Gruppe zwischen C-17 und C-19 eingebaut und C-17 mit C-7 verbunden wird. Der resultierende Hexacyclus ist das Skelett des (+)-*Lycoctonins* aus *Aconitum lycoctonum* und des (+)-*Aconitins* aus *Aconitum napellus* (Ranunculaceae). Der in den europäischen Alpen wachsende Eisenhut wird zur Zubereitung homöopathischer Arzneimittel gegen Rheumatismus, Erkältungskrankheiten und nervösen Herzbeschwerden verarbeitet. Das herzarrhythmisch und fiebersenkend wirkende (+)-Aconitin, bei dessen Ester-Hydrolyse (+)-*Aconin* entsteht, gehört zu den stärksten Giften pflanzlicher Herkunft [25,105].

Substitutionsvarianten des (+)-Aconitins finden sich in allen Aconitum-Arten. *Heteratisin*, ein weiteres Alkaloid mehrerer *Aconitum*-Arten, enthält eine vom Fünfring des Aconans abgeleite Sechsring-Lacton-Teilstruktur.

Taxan-Alkaloide

Die nadelförmigen Blätter der Eiben (Taxaceae) enthalten Wirkstoffe, die vom Diterpen Taxan abstammen. Die in Nordamerika heimische pazifische Eibe *Taxus brevifolia* enthält z.B. (–)-*Taxol* [106], das (wie Colchicin) zu den Acylamino-Alkaloiden mit exocyclischem Stickstoff gehört. (–)-Taxol ist ein Ester der (2R,3S)-3-Benzoylamino-2-hydroxy-3-phenylpropansäure (*N*-Benzoylphenylisoserin) und enthält dann 11 Chiralitätszentren, so daß es $2^{11} = 2048$ Stereoisomere gibt.

Taxan

(–) - 10-Desacetylbaccatin

(–) -Taxol

(–)-Taxol wirkt in höheren Dosen antineoplastisch und wird daher zur Chemotherapie von Tumoren eingesetzt. Seine Partialsynthese gelingt durch selektive O-Acylierungen des Diterpens (–)-*10-Desacetylbaccatin*, das reichlich in den nadelförmigen, tiefdunkelgrünen Blättern der in Gärten, Parks und Friedhöfen kultivierten europäischen Eibe *Taxus baccata* vorkommt.

5.5 Steroid-Alkaloide

Die meisten der über 100 bisher bekannten Steroid-Alkaloide [107,108] leiten sich vom tetracyclischen 5α-Pregnan und 5α-Cholestan-Grundskelett ab (Ringbezeichnung A-D).

5α-Pregnan

5α-Cholestan

In den *Aminosteroiden* bindet das intakte Steroid-Skelett einen *N*-haltigen Substituenten, z.B. eine Amino-Funktion. In den *Steroid-Heterocyclen* schließt das *N*-Atom einen zusätzlichen Heterocyclus, z.B. einen Pyrrolidin-Ring.

(+) - Funtumin

(–) - Holarrhimin

(–) - Holarrhenin

(–) - Conessin

Zu den Aminosteroiden gehört das Aminopregnan (+)-*Funtumin* aus *Funtumia latifolia* und *Holarrhena febrifuga* (Apocynaceae). (−)-*Hollarhimin* aus derselben Pflanze ist ein Diaminopregnen. Sowohl Aminopregnene als auch Steroid-Heterocyclen mit Pyrrolidin-Ringen sind (−)-*Holarrhenin* aus *Holarrhena congolensis* (Apocynaceae) und das gegen Amöben wirksame (−)-*Conessin* aus mehreren afrikanischen *Holarrhena*-Arten.

Steroid-Heterocyclen mit 5α-Cholestan-Grundskelett sind attraktive Inhaltsstoffe einiger Nachtschattengewächse (Solanaceae). Viele dieser Alkaloide liegen in der Pflanze als Steroidalkaloid-Glycoside (Saponine) vor. Glycosyliert sind in der Regel die β-ständigen OH-Funktionen in 3-Stellung mit Tri- oder Tetrasacchariden aus D-Gluco-, D-Galacto- und L-Rhamnopyranose. Blätter und Früchte der unreifen Tomate, *Lycopersicum esculentum*, und der Kartoffel, *Solanum tuberosum* (Solanaceae) enthalten das insektizid wirkende Glycosid (−)-*Solanin*, während das zugehörige Aglykon (−)-*Solanidin* reichlich in den Kartoffeltrieben vorkommt. (−)-Solanidin ist ein Cholest-5-en-3α-ol, in dem sich die Seitenkette zu einem Indolizidin-Ring schließt.

β-D-Glc $\overset{1-3}{—}$ β-D-Gal $\overset{1-3}{—}$ Solanidin; 2-1 | α-L-Rha

(−) - Solanin (Glycosid, Saponin)

(−)Solanidin (Aglykon, Sapogenin)

(+) - Solanocapsin

(−) - Solasodin

(−)-*Solasodin*, das in den Früchten der kultivierten Wildtomate *Solanum marginatum* reichlich vorkommt und daraus im Tonnenmaßstab isoliert wird, dient als Edukt für industrielle Partialsynthesen von Steroid-Wirkstoffen (Entzündungshemmer, Kontrazeptiva). (−)-*Tomatidin*, das hydrierte (−)-Solasodin mit *trans*-Verknüpfung der Ringe

A und B, kommt glycosidisch gebunden in den Blättern der Wildtomate vor. Im (–)-*Solasodin* schließt das *N*-Atom die C_8-Seitenkette des Cholestans zu einem *spirocyclisch* verknüpften Piperidin-Ring; im (+)-*Solanocapsin* aus *Solanum pseudocapsicum* schließt das *N*-Atom dagegen ein heterobicyclisches Halbketal des Piperidin-3-ons. Auch der bittersüße Nachtschatten (*Solanum dulcamara*) enthält Steroid-Alkaloide und deren Glycoside; aus getrockneten Bittersüßstengeln werden „Rheumatee“ und Phytopharmaka zur Behandlung von Hautekzemen zubereitet.

Weitere Steroid-Alkaloide leiten sich von einem C-*nor*-D-*homo*-Cholestan ab, in dem der Ring C des Cholestans (S. 85) zum Fünfring verengt und der Ring D zum Sechsring erweitert ist. Diese Alkaloide sind eine Spezialität der Liliengewächse (Liliaceae), wie z.B. (–)-*Veratramin* aus der amerikanischen grünen Nießwurz *Veratrum viride*, (–)-*Jervin* aus *Veratrum grandiflorum* und (–)-*Verticin* mit Chinolizidin-Teilstruktur aus *Fritillaria verticillata*. Phytopharmaka aus dem Wurzelstock von *Veratrum viride* wirken antihypertensiv und gegen fiebrige Infektionen.

(–) - Veratramin (–) - Jervin (–) - Verticin

5.6 Cannabinole

Die aus dem indischen Hanf, *Cannabis sativa* var. *indica* (Moraceae) zubereiteten *Cannabis*-Drogen *Haschisch* und *Marihuana* enthalten über 400 Verbindungen [109a,b]. Rund 60 Inhaltsstoffe gehören zu den *Cannabinoiden* mit dem Cannabinol-Grundskelett. Hauptinhaltsstoffe sind *Cannabinol* (CBN) mit zwei benzoiden Ringen und (–)-*Cannabidiol* (CBD) mit Cyclohexen-Ring und geöffnetem Heterocyclus. (–)-*Cannabidiol* wirkt antibiotisch, (–)-*Cannabidiolcarbonsäure* sedativ [109b]. Bekannteste Inhaltsstoffe sind jedoch die halluzinogen wirkenden „THC-s“, (–)-Δ^9- und (–)-Δ^8-*Tetrahydrocannabinol*, Regioisomere mit unterschiedlichen Positionen der Alken-CC-Doppelbindung.

(–) - Δ^9 - THC (–) - Δ^8 - THC (–) - Cannabidiol Cannabinol

Tetrahydrocannabinole (THC)

Die Cannabinoide als terpenoide Benzopyran-Derivate enthalten keinen Stickstoff, gehören demzufolge nicht zu den Alkaloiden; sie werden hier dennoch kurz beschrieben, nur um zu zeigen, daß die halluzinogene Wirkung keine spezifische Eigenart der Alkaloide ist.

Neben den Cannabinoiden enthalten die *Cannabis*-Drogen noch Aminosäuren, Aminozucker, das Pyridin-Alkaloid *Trigonellin* (S. 37), das Phenethylamin-Alkaloid *Hordenin* (S. 77) sowie bicyclische Spermidin-Lactame (S. 79) [97].

Haschisch und *Marihuana* sind die bekannten Verarbeitungsformen des indischen Hanfs, dessen weiblichen Pflanzen mehr halluzinogene THC-s enthalten. Das in Süd-, Mittel-, Nordamerika und Zentralafrika zubereitete Marihuana („Acapulco-Gold" und das gehaltvollere „Kenia-Gras") ist ein fermentiertes, tabakartiges Gemisch der getrockneten Blätter und Blüten (0.5-2 % THC). *Thai-Sticks* (bis 11 % THC) und *Sinsemilla* (bis 14 % THC) sind gehaltvollere Qualitäten. Haschisch ist das getrocknete, harzige Sekret aus den Drüsenschuppen in den Blattachseln der Blütenstände (2 bis 22 % THC, je nach Herkunft und Präparation). Im Vorderen Orient und in Asien gehen die Bauern zur Blütezeit mit Lederschürzen durch die Hanf-Felder. Dabei haftet das klebrige Harz an den Lederschürzen, wird nach Abschaben mit dem Messer zu größeren Stücken geknetet und in Leinenbeutel eingenäht [26]. Herkunft und Wirkstoff-Gehalt erkennt der Experte an der Farbe („grüner Türke", „roter Libanese", gehaltvollere Qualitäten wie „dunkelbrauner Pakistani" und „schwarzer Afghan") [109b]. Haschisch-Öl, eine Zubereitung mit Speiseöl, enthält bis zu 65 % THC [109b].

Haschisch läßt sich Getränken und Speisen beimischen und zu Plätzchen verbacken. Marihuana und Haschisch können mit Tabak vermischt geraucht werden („Joint"). Gelegentlich werden auch kommerzielle Zigaretten geraucht, in die Haschisch-Öl geträufelt wurde. Der Rauch wird zur Kühlung durch die hohle Hand gezogen, so daß eine intensivere Inhalation möglich ist [109b]. Dabei decarboxylieren die in den Drogen enthaltenen psychoinaktiven THC-Carbonsäuren zu den halluzinogenen THC-s. (–)-6a,10a-*trans*-Δ^9-*Tetrahydrocannabinol* bildet sich z.B. durch Decarboxylierung der 6a,10a-*trans*-Δ^9-*Tetrahydrocannabinolcarbonsäure*.

$\xrightarrow{-CO_2}$

(−) - Δ^9 - Tetrahydro-cannabinol-2-carbonsäure

(−) - Δ^9 - Tetrahydro-cannabinol

Die *Cannabis*-Drogen wirken aufgrund ihres Gehalts an THC-s in geringer Dosis beruhigend, entspannend, schmerzstillend, euphorisierend. Höhere Dosen erhöhen die Pulsfrequenz, schwächen die Muskulatur, trocknen den Mund durch Hemmung der Speichelsekretion, erweitern die Bronchien, reizen zu Brennen im Hals und zu Husten, erregen Übelkeit und Erbrechen; sie vermindern Gedächtnisleistung, Reaktionsvermögen, Zeitgefühl und Orientierungsvermögen, letzteres durch räumliche Verzerrungen beim Sehen und Verzögerung der Hell-Dunkel-Adaption; sie führen zu Halluzinationen, Gleichgültigkeit und Psychosen [26, 109b]. Zudem erhöht sich beim Rauchen der „Joints" das Krebsrisiko im Bronchialbereich. Täglicher Konsum über einen knappen Monat kumuliert die THC-s in verschiedenen Organen (Lunge, Leber, Galle, Nieren). Dadurch können Halluzinationen ohne erneute Drogeneinnahme ausgelöst werden („Flash back") [109b].

Entzugssymptome wie Schlaf- und Ruhelosigkeit, Erregbarkeit, Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle sowie Suchtpotential und Toxizität sind im Vergleich zu vielen anderen Rauschmitteln gering [109b]. Verstärkungseffekte durch Wechselwirkung mit Alkohol und Medikamenten (starke Analgetika, Antidepressiva, Barbiturate) sind bekannt [109b].

Cannabis-Präparate wurden bis 1942 in den USA legal zur Behandlung vieler Leiden empfohlen (u.a. Rheumatismus, Asthmaanfälle, Verstopfung, Epilepsie, Schlaflosigkeit, Hysterie). Ihre Wiedereinführung zur Schmerztherapie wird trotz der beschriebenen Risiken diskutiert.

6 Biosynthese der Alkaloide

6.1 Aminosäuren, biogenetische Vorstufen der Alkaloide

Unter *Alkaloid-Biogenese* versteht man den Aufbau von Alkaloiden im pflanzlichen oder tierischen Organismus. Biogenetische Vorstufen der meisten heterocyclischen Alkaloide sind die Aminosäuren L-Ornithin, L-Lysin, L-Tyrosin und L-Tryptophan (Abb. 13).

L-Orn	L-Lys	L-Tyr	L-Try
Pyrrolidin- Pyrrolzidin- Tropan-	Piperidin- Pyridin- Indolizidin- Chinolizidin-	β-Phenylethylamin- Benzylisochinolin- Phthalidisochinolin- Benzoisochinolin- Aporphin- Proapaorphin- Morphin- Bisbenzylisochinolin-	Tryptamin- Dihydroindol- Monoterpenindol- Carbazol- ß-Carbolin- Tetrahydro-ß-carbolin- Ergolin- Chinolin-**Alkaloide**

Abb. 13. Biogenetische Vorstufen heterocyclischer Alkaloide

Biosynthesewege werden meist durch Verfütterung ^{2}H-, ^{3}H-, ^{13}C- und vor allem ^{14}C-markierter Vorstufen *(„Precursors")* an den Organismus und nachfolgende Analyse der Markierungspositionen im Naturstoff verfolgt (*Tracer-Technik*). Komplementär lassen sich die Teilschritte auf enzymatischer Ebene überprüfen; dabei wird untersucht, ob die in der Pflanze aktiven Enzyme die Umwandlung bestimmter Vorstufen ineineinander bewirken.

Der experimentell für *ein* bestimmtes Alkaloid gefundene *Biosyntheseweg gilt* streng nur für dieses im untersuchten Organismus und *nicht allgemein*. In einem anderen Organismus kann dasselbe Alkaloid auf anderem Weg entstehen. Nicotinsäure als einfaches Modell der Tabak-Alkaloide [110] kann z.B. einerseits mit Tryptophan über Kynurenin, andererseits aus Glycerol und Asparaginsäure aufgebaut werden. Es wurde nachgewiesen, daß beide Biosynthesewege beschritten werden.

Glycerinaldehyd phosphat + Asparaginsäure → → Nicotinsäure

(S)-Tryptophan → → Kynurenin → Nicotinsäure

Die dadurch mögliche Variabilität zwingt in diesem Rahmen zur Auswahl spezieller aber gut abgesicherter Biosynthesewege, die möglichst viele Alkaloide einer wichtigen Klasse umfassen. Geeignete Beispiele sind die Biosynthese der Pyrrolizidin-Alkaloide in der *Senecionae*-Subfamilie der Asteraceae (Compositae), der Lysergsäure im Mutterkorn-Pilz *Claviceps purpurea* und zahlreicher Isochinolin-Alkaloide im Schlafmohn *Papaver somniferum*.

6.2 Biogenese der Pyrrolizidin-Alkaloide in *Senecionae*

Die Biogenese der Pyrrolizidin-Alkaloide wurde durch Aufzucht von Pflanzenkulturen (*Crotalaria spectabilis*, *Senecio vulgaris*, Compositae) in Nährlösungen mit ^{14}C-, ^{12}C- und ^{15}N-markiertem L-Arginin, L-Ornithin und Putrescin geklärt [33]. Dabei zeigte sich, daß ^{14}C-Arginin und ^{14}C-Ornithin ziemlich vollständig in die aus den Versuchspflanzen isolierten Pyrrolizidine (z.B. Retronecin) eingebaut wird. Die Fütterung von *Senecio vulgaris* mit ^{13}C-markiertem Putrescin und eine Analyse des Markierungsmusters des u.a. isolierten Retronecins durch ^{13}C-NMR bestätigte, daß die Pflanze den Pyrrolizidin-Ring aus zwei Putrescin-Einheiten aufbaut (Abb. 14).

L-Arginin → L-Ornithin

$-CO_2$

Putrescin

(NAD^+) $-NH_3$

Homospermidin

$(NADH + H^+)$

Immonium-Salz

1-Formylpyrrolizidin

(–) - Isoretro-necanol

(–) - Rosmarinecin

(+) - Retronecin

(–) - Trachelanth-amidin

Abb. 14. Biogenese der Pyrrolizidin-Alkaloide (Necine) in der *Senecionae*-Familie

Unter Ammoniak-Abspaltung entsteht dabei zunächst Homospermidin, dessen enzymatische Bildung sich *in vitro* nachweisen läßt (Homospermidin-Synthase / Nicotin-Adenin-Dinucleotid, HSS / NAD^+). Dementsprechend baut die Pflanze auch ^{14}C- und ^{13}C-markiertes Homospermidin in das Retronecin ein. Die enzymatische Oxidation des Homospermidins führt zum Dialdehyd im Gleichgewicht mit dem cyclischen Immonium-Ion und 1-Formylpyrrolizidin als Vorstufe des (–)-Trachelanthamidins und des

(+)-Retronecins. Das durch biomimetische Synthese erhaltene ^{14}C-Immonium-Salz verwertet die Pflanze ebenfalls zum Aufbau des Retronecins. Diese Experimente stützen den in Abb. 14 skizzierten Biosyntheseweg .

6.3 Biogenese der Lysergsäure in *Claviceps purpurea*

Kulturen von *Claviceps purpurea* bauen 2-^{14}C-markiertes Indol in den Lysergsäure-Teil des Ergotamins ein, wobei sich die Einbaurate bei gleichzeitiger Zugabe von Serin erhöht. Demnach synthetisiert der Mutterkorn-Pilz das Tryptophan aus Indol und Serin [62]. Auch β-^{14}C-markiertes Tryptophan wird eingebaut, nicht jedoch β-^{14}C-markiertes Tryptamin, so daß eine Decarboxylierung von Tryptophan zu Tryptamin vor dem Einbau in das Lysergsäure-System unwahrscheinlich ist [62].

Abb. 15. Biogenese der Lysergsäure im Mutterkorn-Pilz

Weitere Versuche zeigten, daß der Pilz 2-^{3}H- und 4-^{3}H- sowie 2-^{14}C-markierte Mevalonsäure mit hohen Raten in das Ergolin-System einbaut. Da die Zugabe von 1-^{14}C-markierter Mevalonsäure zu inaktiven Alkaloiden führte, wird das Carboxy-C-Atom der Mevalonsäure nicht eingebaut. Daß die Mevalonsäure nicht als solche, sondern als aktiviertes Isoprenoid in das Ergolin eintritt, zeigte sich an der Abnahme der Einbaurate von von 2-^{14}C-markierter Mevalonsäure bei gleichzeitiger Gabe von Isopentenyl- oder Dimethylallylpyrophosphat.

Tryptophan und das aus Mevalonsäure entstehende 2-Carboxy-1-buten-4-pyrophosphat als aktives Isoprenoid sind demnach die biogenetischen Vorstufen des Ergolin-Systems (Abb. 15) [62]. Die Mevalonsäure entsteht wie bei der Terpen-Biosynthese nach dem Prinzip der „Esterkondensation" aus „aktivierter Essigsäure" (Acetyl-Coenzym-A). Reduktionen erfolgen mit dem Enzym-Cofaktor $NADH+H^{+}$ (Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid), Phosphorylierungen mit ATP (Adenosintriphosphat). Die *N*-Methyl-Gruppe übernimmt das Ergolin durch Transmethylierung aus L-Methionin, wie es durch hohe Einbauraten von ^{14}C-SCH_3-L-Methionin nachgewiesen wurde.

6.4 Biogenese der Isochinolin-Alkaloide im Schlafmohn

6.4.1 Biogenese der Aminosäure-Vorstufen

Die Biosynthese der Isochinolin-Alkaloide im pflanzlichen Organismus beginnt mit dem Aufbau der Aminosäuren L-Phenylalanin und L-Tyrosin aus Phosphoenolbrenztraubensäure und D-Erythrose-4-phosphat über Dihydrochinasäure, Dehydroshikimisäure und Shikimisäure. Aus Shikimisäure entsteht nach Phosphorylierung die Chorisminsäure, die durch CLAISEN-Umlagerung zu Prephensäure isomerisiert. Aus Prephensäure bilden sich über die entsprechenden α–Ketosäuren durch Transaminierung die Aminosäure-Vorstufen Phenylalanin und Tyrosin (Abb. 16).

6.4.2 Biogenese der Benzylisochinolin-Alkaloide im Schlafmohn

Durch Markierungsexperimente und auf enzymatischer Ebene fast vollständig aufgeklärt wurde die Biosynthese der Benzylisochinolin-Alkaloide (Abb. 17) und des Morphins (Abb. 18) aus Tyrosin im Schlafmohn *Papaver somniferum* [82].

Demnach wird Tyrosin einerseits zum 4-Hydroxyphenylacetaldehyd desaminiert und decarboxyliert, andererseits nach Decarboxylierung über Tyramin zu Dopamin (3,4-Dihydroxyphenylalethylamin) hydroxyliert. 4-Hydroxyphenylacetaldehyd und Dopamin cyclisieren enzymatisch in Analogie zur Isochinolin-Synthese nach PICTET-SPENGLER zum (S)-Norcoclaurin. Aus diesem entsteht nach drei Methylierungen und einer Hydroxylierung das (S)-(+)-Reticulin, die Vorstufe der über 2500 bisher aufgeklärten Isochinolin-Alkaloide (Abb. 18).

Phosphoenol-brenztraubensäure

D-Erythrose-4-phosphat

P = HO-P(O)(OH)–

2-Oxo-3-deoxyheptonsäure-7-phosphat

(Dehydrochinase)

Dehydrochinasäure

(NADH+H$^+$)

Dehydroshikimisäure

(ATP)

Shikimisäure

Chorisminsäure

Prephensäure

(Transaminase)

Phenylbrenztraubensäure

(S)-(−)-Phenylalanin

p-Hydroxyphenylbrenztraubensäure

(Transaminase)

(S)-(−)-Tyrosin

(H_2O, NAD^+)

(S)-(−)-Dopa

Abb. 16. Biogenese der Aminosäuren Phenylalanin und Tyrosin als Vorstufen zahlreicher Isochinolin-Alkaloide

4-Hydroxyphenyl-brenztraubensäure

4-Hydroxyphenyl-acetaldehyd

(S)-Tyrosin

(S)-Norcoclaurin

Tyramin

Dopamin

(S)-Coclaurin

(S)-Reticulin

(S)-3'-Hydroxy-*N*-methylcoclaurin

(S)-*N*-Methylcoclaurin

Abb. 17. Biogenese des (S)-Reticulins, der Vorstufe zahlreicher Isochinolin-Alkaloide

(S)-Reticulin → 1,2-Dehydroreticulin → (R)-Reticulin ⇌ (R)-Reticulin → Salutaridin → Salutaridinol → Salutaridinol-7-O-acetat → Thebain → Neopinon → Codeinon → Codein → Morphin

Abb. 18. Biogenese des Morphins aus (S)-Reticulin in *Papaver somniferum*

6.4.3 Biogenese der Morphinan-Alkaloide im Schlafmohn

In der Mohnpflanze wird das (S)-Reticulin über sein Dehydro-Derivat zum (R)-Enantiomer isomerisiert. Ein Cytochrom-P-450-Enzym cyclisiert das (R)-Reticulin durch oxidative Phenolkupplung zum Salutaridin (Abb. 18) [82]. Das Redox-Coenzym NADH+H^+ reduziert Salutaridin zum Salutaridinol, nach dessen Acetylierung (Acetyl-Coenzym A) die Ether-Brücke des Thebains geknüpft wird. Demethylierung des Thebains führt über Neopinon zum Codeinon, nach Reduktion (NADH+H^+) zum Codein und nach weiterer Demethylierung zum Morphin (Abb. 18).

Wesentliche Schritte der Morphin-Biosynthese gaben sich nach Verfütterung ^{14}C-markierter Zwischenstufen zu erkennen. So wurden zum Beweis der für den sterischen Ablauf der Biosynthese notwendigen Konfigurationsumkehr von (S)- nach (R)-Reticulin beide Enantiomere in 1-Stellung mit Tritium markiert und dann verfüttert. Dabei ergab sich, daß (R)-1-^3H-Reticulin in ein Morphin übergeht, welches 60% der ursprünglichen Tritium-Konzentration enthält, während aus dem (S)-1-T-Enantiomer tritiumfreies Morphin entsteht. (S)-(+)-Reticulin muß demnach über das Dehydroderivat zum (R)-(−)-Enantiomer isomerisieren (Abb. 18), bevor es durch das Enzym zum (+)-Salutaridin mit (−)-Morphin-Konfiguration oxidiert werden kann.

Die Irreversibilität einiger Stufen wurde durch weitere Einbauexperimente abgesichert. So demethyliert die Pflanze markiertes Morphin zu Normorphin; eine Remethylierung zu Codein findet jedoch nicht statt. Als *O*- und *N*-Methylierungsmittel wurde durch zusätzliche Markierungsversuche die Aminosäure L-Methionin erkannt. Füttert man der Mohnpflanze 2-^{14}C-markiertes Dopa, so ist in den isolierten Thebain-, Codein- und Morphin-Präparaten nur die 16-Stellung (CH_2 neben *N*) markiert. Demnach kann die Pflanze das Dopa nur in den Tetrahydroisochinolin-Teil einbauen aber nicht zum Phenylacetaldehyd umsetzen.

6.5 Chemotaxonomie und ökochemische Funktion

6.5.1 Chemotaxonomie

Anhand ihrer besonderen Merkmale, ihrer *Morphologie*, läßt sich jede Pflanze einer bestimmten Familie zuordnen. Eine ergänzende Methode der systematischen Botanik ist die *Chemotaxonomie* [111], die Einordnung einer Pflanze in eine Familie aufgrund bestimmter chemischer Inhaltsstoffe, zu denen neben Flavonoiden, Terpenen, Zuckern und anderen vor allem die Alkaloide gehören.

Manche Alkaloidklassen sind als Hauptinhaltsstoffe für bestimmte Pflanzenfamilien so typisch, daß sie sich als spezifische Bestimmungskriterium in der systematischen Botanik eignen [111]. Chemische Charakteristika der Mohnpflanze *Papaver somniferum* sind z.B. die *Morphin-Alkaloide*, und *Tropan-Alkaloide* wie Atropin aus der Tollkirsche *Atropa belladonna* kennzeichnen dieses Nachtschattengewächs (Solanaceae).

(–)-Morphin
aus *Papaver somniferum*
(Papaveraceae)

Atropin (racemisch)
aus *Atropa belladonna*
(Solanaceae)

Allerdings schwankt die Konzentration der Alkaloide nicht nur in den verschiedenen Teilen der Pflanze (Blüten, Blätter, Stengel, Wurzeln); der Alkaloid-Gehalt hängt auch vom Entwicklungsstadium der Pflanze und damit von der Jahreszeit ab. So enthält das aus dem Milchsaft der noch unreifen, blaßgrünen Mohnkapsel von *Papaver somniferum* gewonnene Opium bis zu 20 % (–)-Morphin, während die blaugrauen, eßbaren Mohnsamen aus der reifen und dann dürren Mohnkapsel nur noch sehr geringe Mengen dieses Alkaloids enthalten. Ein in der Praxis allgemein anwendbares Bestimmungskriterium sind die Inhaltsstoffe nicht, da ihre Konzentration oft zu gering ist, so daß aus dem vorliegenden Pflanzenmaterial die Inhaltsstoffe nicht in ausreichenden Mengen isoliert und identifiziert werden können.

Tab. 6 gibt einen Überblick der in verschiedenen Pflanzenfamilien enthaltenen Alkaloide und zeigt, daß einige Pflanzenfamilien sehr vielseitige Alkaloidproduzenten sind, z.B. die Apocynaceae, Liliaceae und Papaveraceae. Mehrere Varianten der Indol-Alkaloide, allen voran die Plumerane, sind eine ausgesprochende Domäne der Subfamilie der *Plumerioideae* der Apocynaceae [3,112], während sich die Subfamilie *Senecionae* der Asteraceae (Compositae) auf Pyrrolizidin-Alkaloide vom Necin-Ester-Typ spezialisiert hat [33]. Cyclopeptid-Alkaloide wurden bisher nur in den Rhamnaceae und Ranunculaceae gefunden. Taxan-Alkaloide gelten als Spezialität der Taxaceae. Ergoline, die typischen Inhaltsstoffe des Mutterkorn-Pilzes, sind eine Rarität in höheren Pflanzen (Convolvulaceae).

Leider hängt die Aussagekraft der Chemotaxonomie sehr von der Qualität der Literaturangaben über die Naturstoff-Strukturen ab. Es gibt nur wenige Pflanzen wie z.B. Tabak (*Nicotiana tabacum*) oder Mohn (*Papaver somniferum*), deren chemische Inhaltsstoffe aufgrund kommerzieller oder medizinischer Interessen weitgehend aber

Tab. 6. Alkaloide ausgewählter Pflanzenfamilien

Familie	Alkaloide
Acanthaceae	Chinazoline
Aizoaceae	Pyrrolidine
Amaryllidaceae	Isochinoline (Lycorin-Typ), Tetrahydroisochinoline
Acistrocladaceae	Tetrahydroisochinoline,
Annonaceae	Aporphine, Benzylisochinoline
Apocynaceae	Carbazole, ß-Carboline, Eburnamine, Heteroyohimbane, Hydrocarbazole, Indole, Indolo[2,3-b]azepine Lactame biogener Amine, Piperidine, Plumerane, Steroide, Yohimbane,
Asclepiadaceae	Phenanthroindolizidine
Asteraceae	Chinolone, Pyrrolizidine
Berberidaceae	Bibenzylisochinoline, Berbine, Phthalidisochinoline
Boraginaceae	Pyrrolizidine
Buxaceae	Steroide
Cactaceae	Phenylethylamine, Tetrahydroisochinoline,
Calycanthaceae	Diyhdropyrrolidino[2,3-b]indole
Campanulaceae	Piperidine
Celastraceae	Pyridine,
Chenopodiaceae	Tetrahydroisochinoline,
Convolvulaceae	Ergoline
Cyperaceae	ß-Carboline
Elaeagnaceae	ß-Carboline
Elaeocarpaceae	Indolizidine
Ephedraceae	Phenethylamine
Erythroxylaceae	Tropane,
Euphorbiaceae	Chinolizidine, Dihydropyrrolidino[2,3-b]indole, Imidazole, Yohimbane,
Fumariaceae	Benzylisochinoline, Berbine, Spirobenzylisochinoline, Tetrahydroisochinoline,
Garryaceae	Diterpene (Atisin-Typ)
Gentianaceae	Pyridine
Gramineae	Pyrrolizidine
Gyrostemonaceae	Lactame biogener Amine
Hydrangeaceae	Chinazoline
Hydrastidaceae	Phthalidisochinoline
Hypecoaceae	Protopine
Lauraceae	Benzylisochinoline
Leguminosae	Chinolizidine, Indolizidine, Lactame biogener Amine, Pyridine

Tab. 6. Alkaloide ausgewählter Pflanzenfamilien, Forsetzung

Leoticaceae	Chinolizidine
Liliaceae	Aporphine, Acylamine (Colchicin), Homoaporphine, Homoproaporphine, Proaporphine, Steroide
Loganiaceae	Hydrocarbazole (Strychnos-Alkaloide)
Lycopodiaceae	Indolizidine, Chinolizidine
Magnoliaceae	Aporphine, Homoaporphine
Menispermaceae	Bisbenzylisochinoline, Morphinane
Moraceae	Lactame biogener Amine, Phenethylamine
Naucleaceae	Heteroyohimbane
Nymphaeaceae	Chinolizidine
Orchidaceae	Indolizidine, Pyrrolidine, Pyrrolizidine
Papaveraceae	Aporphine, Benzophenanthridine, Benzylisochinoline, Berbine, Morphinane, Phthalidisochinoline, Protopine,
Passifloraceae	ß-Carboline
Periplocaceae	γ-Carboline
Piperaceae	Pyrrolidine, Piperidine,
Polygonaceae	ß-Carboline
Punicaceae	Granatane
Ranunculaceae	Aporphine, Diterpene (Atisin-, Aconan-Typ), Phthalidisochinoline, Cyclopeptide
Rhamnaceae	Cyclopeptide
Rubiaceae	Benzo[a]hexahydrochinolizine, Chinoline, Heteroyohimbane, Yohimbane
Rutaceae	Acridine, Berbine, Chinolone, Furochinoline, Pyridine
Saxifragaceae	Pyrimidine
Scrophulariaceae	Chinazoline, Pyrrolizidine
Simarubaceae	Canthine
Solanaceae	Pyridine, Steroide, Tropane
Symplocaceae	ß-Carboline
Taxaceae	Diterpene (Taxan-Typ)
Umbelliferae	Piperidine
Valerianaceae	terpenoide Pyridine
Zygophyllaceae	ß-Carboline, Chinazoline

keineswegs vollständig aufgeklärt sind. Da die Konzentration der Inhaltsstoffe gering ist, zudem größere Pflanzenmengen oft fehlen oder einfach nicht aufgearbeitet werden, kennt man von den meisten Pflanzen nur die prominentesten Inhaltsstoffe, und dies nur lückenhaft: Vielfach fehlen in der Literatur genaue Angaben über die Pflanzenteile (Blätter, Blüten, Rinde, Rhizome, Wurzeln), aus denen die Verbindungen isoliert wurden, und über die Erntezeit, obwohl bekannt ist, daß der Wirkstoffgehalt in den Pflanzenteilen und in verschiedenen Stadien des Wachstums variiert. Oft wurde ein Wirkstoff nicht genügend rein isoliert, so daß die angegebene, stark von der Reinheit abhängige spezifische Drehung $[\alpha]_D$ eines Alkaloids in der einen Pflanze keine präzise Identifizierung eines bestimmten Stereoisomers (oder Enantiomers) in einer anderen Pflanze zuläßt.

6.5.2 Ökochemische Funktion

Im Zusammenhang mit der Biosynthese der Alkaloide stellt sich die Frage, warum z.B die Mohnpflanze Morphin-Alkaloide als sekundäre Inhaltsstoffe synthetisiert, obwohl sie diese zum Leben zunächst nicht benötigt. Offensichtlich erfüllen die Alkaloide eine *ökochemische Funktion*, indem sie die Pflanze nicht nur vor ihren Fraßfeinden (Mensch und Tier), sondern auch vor Krankheitserregern (Viren, Bakterien, Pilze) schützen. Neue in Pflanzen gefundene Alkaloidstrukturen sind daher potentielle Leitstrukturen zur Entwicklung neuer Pharmaka und Pflanzenschutzmittel.

Die Schutz-Funktion der Alkaloide wird daran deutlich, daß bestimmte Pflanzen nicht von Insekten befallen oder vom Weidevieh gefressen werden. Pyridin-Alkaloide wie (–)-*Nicotin* schützen die Tabakpflanze (*Nicotiana tabaccum*) vor saugenden Insekten wie Läusen. Weidevieh meidet die *Senecionae*, sehr wahrscheinlich wegen ihres Gehalts an Pyrrolizidin-Alkaloiden [33], solange kein Mangel an anderem Futter herrscht. Die Kühe auf alpinen Weiden meiden den Eisenhut (*Aconitum napellus*), vermutlich wegen der toxischen Aconitine. Keine Läuse und Pilze befallen die nadelförmigen Blätter der Eiben (Taxaceae); nur die Vögel fressen den alkaloidfreien, roten Arillus mit dem Samen im Spätsommer und tragen so zur Verbreitung der Pflanze bei.

Die Mohnpflanze demonstriert sehr eindrucksvoll, wie sie sich hauptsächlich durch Morphin vor Fraßfeinden schützt, z.B. vor den in Indien wütenden Heuschreckenschwärmen [82]. Die Heuschrecken nagen die Pflanze an, saugen den milchigen Mohnsaft auf, werden durch das Morphin betäubt und steifgliedrig. Sie fallen von einer Pflanze ab, krabbeln träge an einer anderen hoch, fressen weiter und fallen erneut herunter. Das sich härtende Opium verklebt ziemlich schnell die Freßwerkzeuge. Die schließlich aufgenommene Dosis an toxischen Opium-Alkaloiden führt zum Verenden der Insekten. Tatsächlich meiden auch die meisten anderen Insekten den Schlafmohn, solange es alternatives Futter gibt.

7 Exemplarische Alkaloid-Synthesen

7.1 Pyrrolidine

Mesembrin

Zum Verständnis der Synthese des Pyrrolidin-Alkaloids *Mesembrin* **1** nach CURPHEY und KIM [113] wird retrosynthetisch [114] zunächst nach dem Prinzip der ROBINSON-Anellierung eines Enamins durch ein Enon mit CH-acider Methyl- oder Methylen-Gruppe in Dihydropyrrol **3** und Methylvinylketon **2** zerlegt. Das Dihydropyrrol **3** mit der für die Stereospezifität der Ringverknüpfung wesentlichen *cis*-Konfiguration an der Enamino-Doppelbindung bildet sich durch Dehydratisierung des Pyrrolidin-3-ols **4**, welches aus einer nucleophilen Addition des 3,4-Dimethoxyphenyllithiums **5** an *N*-Methylpyrrolidin-3-on **6** hervorgeht.

Zur Durchführung der Synthese wird 4-Brombrenzcatechindimethylether **7** mit Butyllithium zum C-Nucleophil lithiiert, das direkt mit *N*-Methylpyrrolidin-3-on **6** zum 3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-*N*-methylpyrrolidin-3-ol **4** abreagiert. Säurekatalysierte Dehydratisierung gibt dann das 4-(3,4-Dimethoxyphenyl)-*N*-methyl-2,3-dihydropyrrol **3** als heterocyclisches Enamin, das mit Methylvinylketon in Acetonitril zum racemischen Mesembrin **1** cyclisiert.

7.2 Pyridine und Piperidine

Coniin

Historisch von Bedeutung als erste Alkaloid-Synthese (LADENBURG, 1886) ist die aus allen Lehrbüchern der Organischen Chemie bekannte Darstellung des racemischen *Coniins* **4** durch KNOEVENAGEL-Kondensation [115] von α-Picolin **1** (2-Methylpyridin) und Acetaldehyd **2** zu 2-Propenylpyridin **3** und dessen katalytische Hydrierung.

(Base), $- H_2O$; $+ 4 H_2$ (Kat.)

1 **2** **3** **4**

Eine enantioselektive Synthese des (S)-(–)-Coniins (**8** , R = n-C_3H_7) gelingt nach KUNZ und PFRENGLE [116] durch Tandem-MANNICH-MICHAEL-Reaktion des Imins **3** aus Butanal (**2**, R = C_3H_7) und 2,3,4,6-Tetra-*O*-pivaloyl-ß-D-galactopyranosylamin **1** [Pi = –CO–C(CH_3)$_3$] mit 1-Methoxy-3-trimethylsilyloxy-1,3-butadien **4**. Dabei ensteht das intermediäre ß-Aminoalkylketon **5** (MANNICH-Reaktion [115]), welches durch intramolekulare nucleophile Addition der Amino-Funktion an die elektronenarme CC-Doppelbindung diastereoselektiv zum Dehydropiperidinon **6** cyclisiert (MICHAEL-Addition [115]). Hydrierung der CC-Doppelbindung mit Lithium-tri-*sec*-butylborhydrid (L-Selectrid) führt zum Piperidinon 7, das nach Entschwefelung seines Dithiolans mit RANEY-Nickel und Abspaltung des Galactose-Auxiliars **1** fast enantiomerenreines (–)-Coniin (**8**, R = *n*-C_3H_7) ergibt.

H_3CO **4** $OSi(CH_3)_3$

1.) $ZnCl_2$ / $(C_2H_5)_2O$ THF , –20 °C
2.) NH_4Cl / H_2O

1 **2** **3** **5**

1.) $HSCH_2CH_2SH$ BF_3
2.) RANEY-Ni
3.) CH_3OH / HCl

$LiB[CH(CH_3)C_2H_5]_3H$

8 **7** **6**

Mit Pyridin-3-aldehyd führt die enstprechende Reaktionsfolge zum Pyridin-Alkaloid (S)-(–)-Anabasin (**8** = R = 3-Pyridyl). Die Diastereoselektivität wird durch die MANNICH-Reaktion diktiert, bei der das Dien **4** von der sterisch zugänglicheren, der Alkylgruppe R abgewandten Seite addiert.

Nicotin

Die Gewinnung des (–)-*Nicotins* aus Tabakabfällen ist viel wirtschaftlicher als die in fast allen Lehrbüchern beschriebene Synthese des racemischen Nicotins nach SPÄTH aus Nicotinsäureethylester und 1-Methyl-2-pyrrolidinon. Interessant als biomimetische Synthese ist die Addition des aus Glutardialdehyd **1** und Ammoniak *in situ* erzeugten 1,4-Dihydropyridins **2** an das *N*-Methyl-Δ^1-pyrrolinium-Ion **3** zum racemischen Nicotin **4** [117].

NH_3

CH_3

3

$- 3\,H^+, - 2\,e_0^-$

1 **2** **4**

Actinidin

Bei einer enantiospezifischen Synthese des (S)-(–)-*Actinidins* **1** [118] bringt das (S)-(–)-Pulegon **5** als Edukt die korrekte absolute Konfiguration ein. Herausnahme des Pyridin-Stickstoff-Atoms gibt formal das Terpen-Grundskelett **2**; Umfunktionierung der mittleren Methyl-Gruppe zum Carbonsäureester **3** führt zum Produkt einer FAVORSKII-Umlagerung [115] des (S)-2-Brompulegons **4**, das durch Bromierung des (S)-Pulegons **5** erzeugt wird.

CO_2CH_3 Br O O

1 **2** **3** **4** **5**

Zur Durchführung der Synthese wird (S)-(−)-Pulegon **5** zum 2-Brompulegon **4** bromiert und letzteres mit Natriummethanolat der FAVORSKII-Umlagerung unterzogen. Zur Einführung des für den Pyridin-Ring notwendigen *N*-Atoms wird das Umlagerungsprodukt **3** durch Ozon zum Keton **6** gespalten. Eine Aldol-Reaktion [115] mit Cyanessigsäuremethylester, Dehydratisierung zum Cyclopenten-Derivat **7** und C-Alkylierung mit Iodmethan gibt den Cyanodiester **8**, der nach Hydrolyse von Ester- und Nitril-Funktion unter Decarboxylierung über die intermediäre Amidocarbonsäure **9** zum Hydroxypyridon **10** cyclisiert. Dieses wird durch Phosphorylchlorid zum α,α'-Dichlorpyridin chloriert **11**, dessen katalytische Hydrierung Actinidin **1** mit der korrekten absoluten Konfiguration ergibt.

7.3 Tropane

Tropinon

Die retrosynthetische Spaltung [114] einer der beiden CC-Bindungen zwischen *N*-Atom und Carbonyl-Gruppe im Tropinon **1** nach dem Prinzip der MANNICH-Reaktion [115] (ß-

Aminoalkylierung CH-acider Carbonyl-Verbindungen) führt zum Carbenium-Immonium-Ion **2** als Elektrophil mit acider Methylen-Gruppe als C-Nucleophil.

Dieselbe Zerlegung der zweiten CC-Bindung zwischen *N* und Carbonyl in der Vorstufe **3** gibt die Edukte Succindialdehyd **4**, Methylamin **5** und Acetondicarbonsäure **6** einer biomimetischen Synthese des Tropinons **1** bei pH = 5-6 und Zimmertemperatur nach ROBINSON und SCHÖPF [119]. Pseudopelletierin (S. 41) ist nach demselben Prinzip aus Glutardialdehyd, Methylamin und Acetondicarbonsäure zugänglich [120]. Reduktion des Tropinons **1** mit Lithiumaluminiumhydrid liefert Tropan-3α-ol **7a** und Tropan-3β-ol **7b**.

7.4 Pyrrolizidine, Indolizidine, Chinolizidine

7.4.1 Pyrrolizidine

Platynecin

Naheliegende Vorstufe einer Synthese des Platynecins **1** [121] ist das tricyclische Lacton **3** der Hydroxycarbonsäure **2**, das sich durch Reduktion der bicyclischen Ketosäure **4** bildet. Letztere entsteht bei der Verseifung und Decarboxylierung des Primärprodukts **5** einer DIECKMANN-Esterkondensation [115] des *N*-Alkoxycarbonylethyl-*cis*-2,3-

dialkoxycarbonyl-pyrrolidins **6**, seinerseits Addukt einer nucleophilen Addition des *cis*-2,3-Pyrrolidindicarbonsäurediesters **7** an Acrylsäureester **8**. Der *cis*-Diester **7** legt die korrekte relative Konfiguration für den diastereoselektiven Verlauf der Synthese fest; er entsteht durch Hydrierung des 2,3-Dialkoxycarbonylpyrrols **9**.

Die Synthese gelingt nach diesem Konzept, wobei anstelle des Pyrrol-2,3-dicarbonsäurediesters **9** 4,5-Diethoxycarbonyl-2,3-dihydropyrrol **10** eingesetzt wird, das aus 4-Iodbutansäurediester **11** über 4-(*N,N*-Dibenzylamino)butansäureester **12** und dem daraus durch CLAISEN-Esterkondensation [115] mit Oxalsäurediethylester dargestellten Ketoester **13** zugänglich ist [121].

Bn = C_6H_5–CH_2–   Et = –C_2H_5

Katalytische Hydrierung des Dihydropyrrols **10** gibt den *cis*-2,3-Pyrrolidindicarbonsäurediester **7**. Dessen Addukt mit Acrylsäureethylester **8** cyclisiert nach DIECKMANN [115] direkt zum bicyclischen Ketodiester **5**, der nach Verseifung und Decarboxylierung der Alkoxycarbonyl-Gruppe α zur Keto-Funktion und anschließender Borhydrid-Reduktion bereits das tricyclische Lacton **3** der *cis*-7-Hydroxypyrrolizidin-1-carbonsäure **2** bildet. Die Reduktion des Lactons **3** gibt schließlich das racemische Platynecin **1**.

7.4.2 Indolizidine

Swainsonin

Eine enantiospezifische Synthese des Swainsonins **1** nach FLEET [122] geht von D-Mannose **2** aus, die in den Pyranose-Formen **2a** und **2b** (gezeichnet sind die durch 180°-Drehungen ineinander überführbaren Keilstrich-Projektionsformeln der α-D-Mannopyranose) an den Stereozentren C-2 und C-3 dieselbe Konfiguration besitzt wie die hydroxylierten Fünfring-C-Atome des Swainsonins **1**.

Schließt sich der Pyrrolidin-Ring im Swainsonin **1** durch reduktive Aminierung der Aldehyd-Funktion in der Vorstufe **3** und der Piperidin-Ring in der Vorstufe **3** durch reduktive Aminierung des α,β-ungesättigten Aldehyds **4**, so ist die weitere retrosynthetische Zerlegung [114] zur geschützten Mannose klar: Der α,β-ungesättigte Aldehyd

4 ist das Produkt einer WITTIG-Alkenylierung [115] des Aldehyds **5**, dem Oxidationsprodukt der freigelegten primären Alkohol-Funktion des 4-Azidomannopyranosids **6**, das sich durch stereospzifische S_N-Reaktion des geschützten Mannopyrosids **7** bildet.

Zur Durchführung der Synthese werden zuerst die primäre Alkohol-Funktion des Benzyl-α-D-mannopyranosids **8** mit *t*-Butyldiphenylchlorsilan als Silyloxy-Derivat, dann die *cis*-Hydroxy-Gruppen in 2,3-Stellung mit Aceton/Acetondimethylketal als Ketal geschützt, so daß die in **9** noch freiliegende C-4-OH-Gruppe nach COLLINS mit Pyridiumchlorochromat zum Keton **10** oxidiert werden kann. Das durch Borhydrid-Reduktion entstandene Epimer **11** ergibt dann über den Trifluormethansulfonsäureester **12** das Azid **13** mit der korrekten Konfiguration der als Azid maskierten künftigen Ring-Amino-Funktion. Nach Abspaltung der *t*-Butyldiphenylsilyloxy-Schutzgruppe mit Tetrabutylammoniumfluorid wird der freigelegte primäre Alkohol **14** mit Pyridiumchlorochromat zum Aldehyd **15** oxidiert und dieser nach WITTIG mit Triphenylformylphosphorylen zum Enal **16** alkenyliert.

Eine anschließende katalytische Hydrierung in Methanol bewirkt dreierlei: Die CC-Doppelbindung wird hydriert, die Azido-Gruppe zum primären Amin reduziert; Aldehyd und primäres Amin cyclokondensieren zum Imin, das zum bicyclischen Piperidin **17** weiterhydriert wird (reduktive Aminierung). Auch die abschließende katalytische Hydrierung in Essigsäure ist ein sehr effizienter Schritt: Essigsäure spaltet die Ketal-Schutzgruppe; im sauren Medium wird das Benzylglycosid hydrogenolytisch gepalten; der Trihydroxyaldehyd **3** cyclisiert zum bicyclischen Enamin, das zum Swainsonin **1** mit korrekter Konfiguration hydriert wird.

1.) $Ph_2{}^tBuSiCl$
2.) $(CH_3)_2CO$ / $(CH_3)_2C(OCH_3)_2$

$NaBH_4$

$(CF_3SO_2)_2O$, Pyridin

NaN_3 / DMF

$(C_4H_9)_4N^+ F^-$

$Ph_3P{=}CH{=}CHO$

Pd / C / H_2 CH_3OH

Pd / C / H_2 CH_3CO_2H

Tylophorin

Zur retrosynthetischen Zerlegung [114] des Tylophorins **1** bewährt sich eine 1,3-sigmatrope H-Verschiebung zum Isomer **2**, das sich als Produkt einer intramolekularen Imino-DIELS-ALDER-Reaktion [115] des Imino-Diens **3** mit elektronenarmer Imino-Gruppe als Dienophil entpuppt. Diese Überlegung steckt hinter einer Synthese des Tylophorins **1** nach WEINREB [123].

Zur Durchführung der Synthese wird 2,3,4,5-Tetramethoxyphenanthren-9-aldehyd **4** mit 4-Phosphorylenbuttersäureethylester nach WITTIG [115] zum Dien **5** (R = C_2H_5) alkenyliert. Nach Ammonolyse des Esters **5** zum *N,N*-unsubstituierten Amid **6** wird dieses mit Essigsäurechlormethylester zum *N*-Acetyloxymethyl-Derivat 7 alkyliert.

Esterspaltung in saurer Lösung setzt die Hydroxymethyl-Gruppe frei; säurekatalysierte Dehydratisierung des intermediären *N*-Hydroxymethylamids **8** führt dann über das elektronenarme Imin **9** direkt zum Hexahydroindolizin **10** (Imino-DIELS-ALDER-Reaktion [115]). Thermische 1,3-sigmatrope H-Verschiebung und anschließende Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid gibt racemisches Tylophorin **1** [123].

7.4.3 Chinolizidine

Porantherin

Die C-2–C-3-Doppelbindung des Porantherins **1** kann sich durch Dehydratisierung einer sekundären Alkohol-Funktion an C-2 (oder C-3) bilden. Dieser sekundäre Alkohol ist das Reduktionsprodukt des Ketons **2**, in dem sich die Keto-Funktion in zweifacher ß-Stellung zum Amino-*N*-Atom befindet. Damit ist die weitere retrosynthetische Zerlegung [114] vorgezeichnet, denn Keton **2** entsteht dann durch MANNICH-Reaktion [115] der CH-aciden Methyl-Gruppe an das Carbenium-Immonium-Ion (MANNICH-Elektrophil) in **3**, das aus der Protonierung des Enamins **4** hervorgeht. Die Vorstufe des Enamins **4** ist der Aminoaldehyd **5** (nucleophile Addition der sekundären Amino-

Funktion an das elektrophile Aldehyd-C-Atom). Der Bicyclus **5** entpuppt sich wiederum als Produkt einer intramolekularen MANNICH-Reaktion [115] des Immonium-Salzes **6**, wobei nun die acide Methylen-Gruppe α zur Keto-Carbonyl-Funktion als C-Nucleophil agiert. Das Immonium-Salz **6** resultiert aus der Protonierung des Imins **7**. Dessen Vorstufe ist die Aminotricarbonyl-Verbindung **8**, deren Aldehyd-Funktion als konkurrierendes Elektrophil blockiert werden muß, am besten in Form einer Vinyl-Gruppe im Edukt **9**. Oxidative Spaltung dieser Vinyl-Gruppe durch Ozonolyse oder Dihydroxylierung und Glykolspaltung setzt die Aldehyd-Funktion vor der Cyclisierung von **5** zu **4** frei.

Die Synthese des Porantherins nach COREY [124] folgt in etwa diesem Konzept. Zur Darstellung des an allen Funktionen geschützten Aminodiketons **9** wird das Dioxolan **11** des 5-Chlor-2-pentanons **10** mit Magnesium in Diethylether zur GRIGNARD-Verbindung [115] **12** metalliert. Von dieser reagieren zwei Äquivalente mit Ameisensäureethylester zum symmetrisch substituierten sekundären Alkohol **13** der mit COLLINS-Reagenz zum Keton **14** oxidiert wird, dessen Reaktion mit Methylamin zum Imin **15** führt.

Das Imin **15** als Elektrophil wird durch 1-Lithio-4-penten, seinerseits durch Lithiierung des 5-Brom-1-pentens zugänglich, zur geschützten Form **16** des bei der retrosynthetischen Analyse erdachten Edukts **9** C-alkyliert. Die Abspaltung der Ketal-Schutzgruppen mit 10 proz. wäßriger Salzsäure führt über das intermediäre Aminodiketon **17** direkt zum Enamin **18**, das in Gegenwart von *p*-Toluensulfonsäure und Isopropenylacetat über das Immonium-Salz **19** die intramolekulare MANNICH-Reaktion [115] zum Bicyclus **20** eingeht. Zur Vorbereitung der späteren Abspaltung der

15 → ($CH_2=CHCH_2CH_2CH_2Li$) → **16** → (10 % HCl) → [**17**] → **18**

18 → (Isopropenylacetat, *p*-TosOH, C_6H_6) → [**19**] → **20**

20 → (Pyridinium-$HClCrO_3^-$) → **21** → (1.) OsO_4 2.) $NaIO_4$) → **22** → (Ethylenglykol, *p*-TosOH) → **23**

23 → (3N KOH) → **24** → (10N HCl) → **4** → (*p*-TosOH, Toluen, 110 °C) → **2**

2 → ($NaBH_4$) → **25** → ($SOCl_2$) → **26** → (Pyridin, 110 °C) → **1**

N-Methyl-Gruppe wird diese durch COLLINS-Reagenz zur *N*-Formyl-Gruppe in **21** oxidiert. Dihydroxylierung der Vinyl-Gruppe mit Osmiumtetroxid und anschließende Glykolspaltung mit Natriumperiodat gibt dann den Ketoaldehyd **22**, dessen Carbonyl-Funktionen durch Acetalisierung bzw. Ketalisierung mit Glykol zu **23** in Gegenwart von *p*-Toluensulfonsäure erneut als Dioxolane geschützt werden. Die Spaltung der *N*-Formyl-Gruppe gelingt mit wäßrigem Kaliumhydroxid zum bicyclischen Aminoacetalketal **24**. Von den im nächsten Schritt durch Hydrolyse mit 10 proz. wäßriger Salzsäure freigelegten Carbonyl-Funktionen cyclisiert die elektrophilere Aldehyd-Funktion mit dem Piperidin-Ring-*N*-Atom als Nucleophil zum tricyclischen Enamin **4**, das durch Erhitzen in Toluen bei Gegenwart katalytischer Mengen an *p*-Toluensulfonsäure die erneute intramolekulare MANNICH-Reaktion [115] zum tetracyclischen Keton **2** eingeht. Reduktion der Keto-Funktion zum sekundären Alkohol **25**, Substitution der OH-Funktion durch Thionylchlorid und durch Pyridin katalysierte Dehydrochlorierung von **26** liefern das racemische Porantherin **1** [124]

7.5 Indole

7.5.1 Lysergsäure

Ein Hindernis bei der Synthese der racemischen Lysergsäure **1** nach WOODWARD und KORNFELDT [125] ist zunächst die irreversible Isomerisierung der Lysergsäure zum 2*H*-Benzo[c,d]indol-Derivat **2** in saurer Lösung, ein Medium, das sich im Verlauf einer mehrstufigen Synthese kaum vermeiden läßt.

HO_2C N CH_3 H N H **1** → HO_2C N CH_3 H N H → HO_2C N CH_3 N H **2**

Daher wird die Synthese der 2,3-Dihydrolysergsäure **3** angestrebt und die Einführung der CC-Doppelbindung in 2,3-Stellung am Ende der Synthese vorgesehen. Die retrosynthetische Zerlegung der 2,3-Dihydrolysergsäure führt über das cyclische Allylcyanid **4** sowie Allylhalogenid und Allylalkohol zum Enon **5**, das aus der KNOEVENAGEL-Cyclokondensation [115] des Aminodiketons **6** resultiert. Das Aminodiketon **6** ist das Produkt einer nucleophilen Substitution des α-Bromketons **7** durch das (ketalgeschützte) *N*-Methylaminonaceton. Das Bromketon **7** bildet sich durch α-Halogenierung des cyclischen Phenons **8**, das durch Cycloacylierung der *N*-geschützten 3-(2,3-Dihydroindol-3-yl)-propansäure **9** entsteht.

HO2C, N, CH3, H, N, R, O — **3** ⟹ NC, OH, N, CH3, N, R, O — **4** ⟹ O, N, CH3, N, R, O — **5** ⟹ H3C, O, N, CH3, O, N, R, O — **6** ⟹ Br, O, N, R, O — **7** ⟹ O, N, R, O — **8** ⟹ O, HO, N, R, O — **9**

Die Synthese beginnt dementsprechend mit der Cycloacylierung des aus 3-(1-Benzoyl-2,3-dihydroindolyl)-propansäure **9** (R = C_6H_5) und Thionylchlorid zugänglichen Säurechlorids **10**. Das entstehende tricyclische Keton **8** wird bromiert, das α-Bromketon **7** mit Methylaminoaceton-ethylenketal (2-Methyl-2-methylaminomethyl-1,3-dioxolan) **11** zum β-Aminoketal **12** umgesetzt. Saure Hydrolyse führt intermediär zum Diketon **6**, welches in Gegenwart von Methanolat zum Enon **5** cyclokondensiert. Nach erneuter Acylierung der 2,3-Dihydroindol-*NH*-Gruppe mit Acetanhydrid wird die Oxo-Funktion mit Natriumborhydrid zum sekundären Alkohol **13** reduziert. Aus

ihm entsteht mit Thionylchlorid in flüssigem Schwefeldichlorid das Chlorcycloalkan; Natriumcyanid in flüssiger Blausäure substituiert direkt weiter zum Nitril; dessen Hydrolyse in methanolischer Schwefelsäure sowie die anschließende alkalische Hydrolyse zur Abspaltung der *N*-Acyl-Schutzgruppe ergibt die 2,3-Dihydrolysergsäure **3**. Diese wird durch Natriumarsenat und RANEY-Nickel zur racemischen Lysergsäure **1** dehydriert, welche sich über die diastereomeren Tartrate der Hydrazide in die Enantiomeren auftrennen läßt [125].

9 $\xrightarrow{SOCl_2}$ **10** $\xrightarrow{SnCl_4}$ **8** $\xrightarrow{Br_2}$ **7** $\xrightarrow{\textbf{11}}$ **12** $\xrightarrow{1.)\ H_3O^+;\ 2.)\ CH_3O^-}$ **5** $\xrightarrow{1.)\ (CH_3CO)_2O;\ 2.)\ BH_4^-}$ **13** $\xrightarrow{1.)\ SOCl_2;\ 2.)\ NaCN;\ 3.)\ CH_3OH,\ H_2SO_4;\ 4.)\ NaOH}$ **3** $\xrightarrow{Na_2HAsO_4}$ **1**

7.5.2 Reserpin

Eine elegante Totalsynthese des Reserpins **1** gelang WOODWARD [126]. Zur Planung dieser Synthese wird zunächst der 3,4,5-Trimethoxybenzoesäureester gespalten. Die Zerlegung des Ringes *C* im Reserpinsäureester **2** nach dem Prinzip der BISCHLER-NAPIERALSKI-Synthese [127] von Isochinolinen führt zum Lactam-Elektrophil **3**. Das Lactam **3** ist das Folgeprodukt der Hydrierung des Imins **4**, welches aus 6-Methoxytryptamin **5** und dem Aldehyd **6** nach dem Prinzip der reduktiven Aminierung von Carbonyl-Verbindungen entsteht.

E = CO_2CH_3

Der Cyclohexancarbaldehyd **6** liefert den im Reserpin **1** mit Ring *D cis*-verknüpften Sechsring *E* des Reserpins. Zur Vorbereitung dieser *cis*-Verknüpfung bietet sich die Stereospezifität der DIELS-ALDER-Reaktion [115] des 1-Methoxycarbonyl-1,3-butadiens

9 mit *p*-Benzochinon **8** an. Die CC- und CO-Doppelbindungen im Primäraddukt **7** gestatten die Einführung der weiteren für Ring *E* notwendigen funktionellen Gruppen.

Die MEERWEIN-PONDORFF-VERLEY-Reduktion [115] beider Carbonyl-Funktionen im Primäraddukt **7** unter gleichzeitiger Spaltung des Methylesters gibt das Lacton **10**. Bei der anschließenden Bromierung entsteht das intermediäre Bromonium-Ion an der sterisch weniger gehinderten (konvexen) Unterseite der Doppelbindung, so daß die

nächstliegende Hydroxy-Gruppe als Nucleophil von der (konkaven) Rückseite die Ether-Brücke in **11** legt.

Die basenkatalysierte Dehydrobromierung und anschließende nucleophile Addition von Methanol an die intermediäre CC-Doppelbindung führt stereospezifisch zum Methyl-ether **12**. Bei der anschließenden Bromierung der noch intakten CC-Doppelbindung bildet sich das Bromonium-Ion wieder auf der sterisch zugänglicheren Unterseite der CC-Doppelbindung, so daß durch Hydrolyse ein *trans*-Bromhydrin **13** entsteht, das zum α-Bromketon **14** oxidiert wird. Durch Reduktion mit Zink in Eisessig wird zum einen das Lacton zur Carbonsäure reduziert, zum andern unter gleichzeitiger Etherspaltung zum Enon **15** dehydrobromiert. Methylierung der Carboxy-Funktion mit Diazomethan, Acetylierung der OH-Funktion mit Acetanhydrid und *cis*-Dihydroxylierung der Enon-CC-Doppelbindung führt zum *cis*-Decalon-Derivat **16**, dessen Glykolspaltung den Cyclohexancarbaldehyd **6** als Schlüsseledukt liefert. Mit 6-Methoxytryptamin **5** entsteht dann das Imin **4**. Bei dessen Reduktion mit Borhydrid aminolysiert das intermediäre sekundäre Amin als Nucleophil den Methylester zum Lactam **3**.

5 + **6** → **4**

4 → ($NaBH_4$, CH_3OH) → **3**

3 → ($POCl_3$) → **17**

17 → ($NaBH_4$, CH_3OH) → **18**

1

Die BISCHLER-NAPIERALSKI-Cyclisierung [127] mit Phosphorylchlorid schließt Ring *C*, und die Reduktion des Immonium-Salzes **17** führt schließlich zum racemischen Isoreserpinsäureester **18** mit der im Vergleich zum Reserpin **1** falschen Konfiguration am Brückenkopf C-3. Die daher notwendige Epimerisierung an C-3 gelingt durch Hydrolyse der Ester (Methylester und O-Acetyl) sowie anschließenden Ringschluß zum Lacton **19**, in dem die instabile Konformation **18b** der Isoreserpinsäure mit durchweg *axialen* Substituenten in Ring *E* fixiert wird. Thermische Epimerisierung unter milder Säurekatalyse (Pivalinsäure) führt zum Reserpinsäurelacton **20**, aus dem durch Lactonspaltung und Veresterung das racemische Reserpin hervorgeht [126]. Die Enantiomerentrennung gelingt über diastereomere Salze der (+)-Camphersulfonsäure unter Nutzung der schlechteren Löslichkeit des erwünschten (–)-Reserpin-Diastereomers.

18a $\rightleftharpoons$ **18b**   E = CO_2CH_3

18b → **19**: 1.) KOH , CH_3OH 2.) Dicyclohexylcarbodiimid , Pyridin

19 → **20**: $(CH_3)_3CCO_2H$, Xylen , Rückfluß

20 → **1**: 1.) $NaOCH_3$, CH_3OH 2.) 3,4,5-Trimethoxybenzoylchlorid , Pyridin

Die Epimerisierung an C-3 ist wahrscheinlich ein Protonierungs / Deprotonierungsgleichgewicht über Immonium-Ionen:

19

20

+ H⁺

- H⁺

+ H⁺

7.5.3 Ibogamin

Bei der Synthese des Ibogamins **1** nach SALLAY [128] wird die Indol-Teilstruktur nach dem Prinzip der FISCHER-Indolsynthese [115,127] aus Phenylhydrazin und dem tricyclischen Keton **2** aufgebaut. Die weitere retrosynthetische Zerlegung [114] führt über das bicyclische Keton **3** (S_N-Reaktion) zum Ketolactam **4** (Reduktion), das durch BECKMANN-Umlagerung [115] aus dem Cyclohexan-1,4-dionmonoxim **5** entsteht. Das zugehörige Diketon **6** bildet sich dann durch Hydrierung des DIELS-ALDER-Addukts **7** aus *p*-Benzochinon **8** und dem Dien **9**.

1 **2** **3**

6 **5** **4**

7 **8** + **9**

Keto-, Amino- und Hydroxy-Funktion müssen im Laufe der Synthese geschützt werden. Die [4+2]-Cycloaddition von *p*-Benzochinon **8** an *trans*-1,3-Hexadien **10** liefert das stereochemisch labile DIELS-ALDER-Addukt **11**, das sich unter Retention der *cis*-Konfiguration über das Monoketal **12** zum *anti*-Oxim **13** derivatisieren läßt.

Die BECKMANN-Umlagerung mit *p*-Toluensulfonsäurechlorid in siedendem Pyridin ergibt das *cis*-Lactam-Ketal **14**. Durch Addition von Peroxybenzoesäure an der zugänglicheren (konvexen) Unterseite der CC-Doppelbindung bildet sich das Oxiran **15**, das sich durch komplexes Hydrid zum Hydroxylactam **16** öffnet. Oxidation des sekundären Alkohols gibt das Keton **17**, das nach WITTIG [115] methyleniert wird. Hydroborierung und Oxidation an der sterisch zugänglicheren (konvexen) Seite der resultierenden exocyclischen Doppelbindung in **18** liefert das Hydroxymethyl-Lactam **19**, das durch komplexes Hydrid zum Aminoalkohol **20** reduziert wird. Carbobenzoxylierung der Amino- und Tosylierung der Hydroxy-Funktion führen zur geschützten Vorstufe **21**, die nach Abspaltung der Ketal- und Carbobenzoxy-Schutzgruppe mit Bromwasserstoff in Eisessig über das nicht isolierte Brommethylamin **22** das tricyclische Aminoketon **2** liefert. Dessen FISCHER-Indolisierung mit Phenylhydrazin gibt wie geplant das racemische Ibogamin **1** [128]

7.5.4 Vincadifformin

Eine intramolekulare DIELS-ALDER-Reaktion [115] mit inversem Elektronenbedarf (elektronenarmes 1,3-Dien, elektronenreiches Dienophil) liegt der Synthese des Vincadifformins **1** nach KUEHNE [129] zugrunde. Die entsprechende Zerlegung des Zielmoleküls **1** führt zum Enamino-Dien **2**, das seinerseits durch simultane *N*-Alkylierung und Enamin-Bildung aus 2-(1-Methoxycarbonylethenyl)tryptamin **3** oder einem geeigneten Syntheseäquivalent und 5-Halogen-2-ethylpentanal **4** hervorgeht.

Die kürzeste unter mehreren Varianten dieses Synthesekonzepts geht vom Tryptamin **5** aus, das mit Brenztraubensäuremethylester zum Tetrahydro-ß-carbolinmethylester **6** cyclisiert wird. Dieser bildet mit 5-Chlor-2-ethylpentanal **4** in Gegenwart katalytischer Mengen *p*-Toluensulfonsäure (*p*-TsOH) ein spirocyclisches Enammonium-Salz **10**, das mit 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) als Base über die intermediäre Enamino-Dien-Vorstufe **2** zum racemischen Vincadifformin **1** cycloaddiert. Zur Darstel-

lung des 5-Chlor-2-ethylpentanals **10** wird das *N*-Cyclohexylimin 7 des Butanals mit Lithiumdiisopropylamid (LDA) metalliert und durch 1-Brom-3-chlorpropan **8** zum Imin **9** alkyliert; dieses hydrolysiert zum gewünschten Edukt-Aldehyd **4** [129].

7.5.5 Vincamin

(3S,14S,16S)-Vincamin **1** ist ein cyclisches Halbaminal des instabilen Aminoketoesters **2**, aus dem das diastereomere (3S,14R,16S)-*epi*-Vincamin **3** entstehen kann, seinerseits ein Inhaltsstoff der Immergrün-Pflanze *Vinca minor*.

Daraus folgt, daß bei der Synthese des Vincamins **1** die 1–14-Bindung durch Cyclohalbaminal-Bildung eines Ketoesters mit dem Indol-*NH* geschlossen werden kann. Zur Knüpfung der 2,3- und 3,4-Bindung bietet sich das BISCHLER-NAPIERALSKI-Prinzip der Isochinolin-Synthese [127] aus Arylethylamin (hier Tryptamin **4**) und Carbonsäure-Derivat an. Der 4-19-Ringschluß wäre dann eine S_N-Reaktion des nucleophilen Amins (*N*-4) am elektrophilen C-19 (als Tosylat). Vincamin **1** läßt sich demnach in Tryptamin **4** und das Ketodiester-Tosylat **5** zerlegen.

E = $-CO_2CH_3$ Ts = $-SO_2-C_6H_4-CH_3$

Solche Überlegungen stecken hinter einer stereoselektiven Synthese des Vincamins nach OPPOLZER [130], wobei die Keto-Funktion in **5** zunächst geschützt in Form des Enolethers **6** eingesetzt werden muß, damit sie bei den Ringschlüssen (Ringe *C* und *E*) nicht stört. Die Tosylat-Funktion in **6** entsteht dann durch Derivatisierung des primären Alkohols in 7, dem Produkt einer Hydroborierung und Oxidation der Allyl-

Gruppe im Diester **8**. Letzterer ergibt sich durch Alkylierung des tetraedrischen C-Atoms (C-16) im Diester **9** unter Nutzung der α-CH-Acidität des gesättigten Carbonsäureesters. Die CC-Doppelbindung (C-14–C-15) im Diester **9** wird durch PO-aktivierte Carbonyl-Alkenylierung nach HORNER-EMMONS [115] geknüpft, aus 2-Dimethylphosphono-2-methoxyessigsäuremethylester **10** und 2-Ethylformylessigester **11**, dem Produkt der C-Alkylierung des Formylessigesters **12** mit einem Halogenethan **13**. Soll die Synthese diastereoselektiv verlaufen, so muß nach dem Aufbau des Stereozentrums C-16, also nach den Alkylierungen, etwa auf der Stufe des Zwischenprodukts **8**, eine Racemattrennung eingeplant werden.

Zur Synthese des Vincamins nach diesem Plan wird Formylessigsäuremethylester **12** zunächst mit Bromethan **13** zum 2-Ethylformylessigsäuremethylester **11**, dann mit Allylbromid zum racemischen 2-Allyl-2-ethylformylessigsäuremethylester **14** alkyliert. Nach Schutz der Aldehyd-Funktion durch Acetalisierung mit Orthoameisensäuretriethylester wird der Acetalester **15** zur Acetalsäure **16** verseift, um die Racemattrennung über diastereomere Salze mit (+)-Pseudoephedrin zu ermöglichen. Das gewünschte Enantiomer **17** mit (16S)-Konfiguration wird mit Diethylsulfat in Gegenwart von Kaliumcarbonat als Base verestert. Die Hydroborierung und Oxidation der Vinyl-Gruppe des Acetalesters **18** führt zum primären Alkohol **19**, der mit Toluensulfonsäurechorid in Pyridin zum Tosylat **20** derivatisiert wird. Aminolyse des Tosylats **20** mit Tryptamin **4** gibt den γ-Aminoester **21** und nach Imidazol-Schmelze das Lactam **22** (Ring *D*). Der nach Acetalspaltung freigelegte Aldehyd **23** wird mit Dimethylphosphono-2-methoxyessigsäuremethylester **10** zum Enolether **24** alkenyliert, der nach BISCHLER NAPIERALSKI in Gegenwart von Phosphorylchlorid zum Immonium-Salz **25** cyclisiert (Ring *C*). Das Hauptprodukt hat die gewünschte *(Z)*-(16S)-Konfiguration und wird selektiv zum *(Z)*-Enolether **26** mit (3S,16S)-Konfiguration hydriert. Ring *E* läßt sich dann mit Bromwasserstoff in Eisessig schließen.

Durch Protonierung der Enamino-Doppelbindung des erhaltenen (3S,16S)-(+)-Apovincamins **27** entsteht das Immonium-Salz **28**, dessen Hydrolyse die Zielverbindung (3S,14S,16S)-Vincamin **1** ergibt [130].

27 —HBr→ **28** —1.) KOH; 2.) $(NH_4)_2SO_4$; 3.) H_2O, 0°C→ **1**

7.6 Isochinoline

7.6.1 Benzylisochinoline, Aporphine

Zur Darstellung der zahlreichen Alkaloide mit Benzylisochinolin-Grundskelett eignen sich vor allem die Cyclisierungen von β-Phenylethylaminen (Phenethylaminen) mit Carbonsäure-Derivaten (Chloride, Ester) über *N*-Acylamin nach BISCHLER-NAPIERALSKI oder biomimetisch (Abschn. 6.4.2, S. 94 f.) mit Aldehyden über die *N*-Alkylimmonium-Salze nach PICTET-SPENGLER [127]. Die chirogenen Hydrierungs- und Deprotonierungsschritte führen zu racemischen 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinen.

BISCHLER-NAPIERALSKI
PICTET-SPENGLER
β-Phenylethylamin
$POCl_3$, RX (X = Cl, Br, I)
RX
H_2 / Kat.
$- H^+$
1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin

Die enantioselektive Darstellung von Tetrahydroisochinolinen **7** gelingt aus Phenethylaminen **4**, die am *N*-Atom durch eine chirale Hilfsgruppe alkyliert sind [131]. Man erhält sie durch Acylierung von (R)- oder (S)-α-Phenylethylamin **2** mit Phenylessigsäurechlorid **1** und Reduktion des Amids **3**. Die BISCHLER-NAPIERALSKI-Cyclisierung des (R)-*N*-(α-Phenylethylamino)-β-phenylethylamins **4** führt zum Immmonium-Salz **5**, das durch Borhydrid diastereoselektiv zum (R,R)-*N*-(α-Phenylethylamino)-tetrahydroisochinolin **6** reduziert wird. Katalytische Abhydrierung der Hilfsgruppe setzt das (R)-1-Alkyltetrahydroisochinolin frei [131].

1 **2** **3** **4**
BH_3 / THF
BISCHLER-NAPIERALSKI
NaBH$_4$
H_2 / Pd / C
7 **6** **5**

H_3CO H_3CO **1** (H, O)

H_3CO H_3CO **4** (Cl)

$CH_3{-}NO_2$

CN^-

1.) Mg , $(C_2H_5)_2O$
2.) $HC(OC_2H_5)_2$

H_3CO H_3CO NO_2 **2**

H_3CO H_3CO CN **5**

$CH(OC_2H_5)_2$ H_3CO OCH_3 **6**

$LiAlH_4$

H_2 / Pd / C
oder $LiAlH_4$

H_3O^+

H_3CO H_3CO NH_2 **3** + H, O H_3CO OCH_3 **7**

(PICTET-SPENGLER)

H_3CO H_3CO NH H_3CO OCH_3 **8**

$K_3[Fe(CN)_6]$

H_3CO H_3CO N H_3CO OCH_3 **9**

CH_3I

H_3CO H_3CO N^+ I^- CH_3 H H_3CO OCH_3 **10**

$(C_2H_5)_3N$

H_3CO H_3CO N CH_3 H_3CO OCH_3 **11**

1.) HBr / H_2O
2.) $FeCl_3$
3.) $(C_2H_5)_3N$

HO HO N CH_3 HO OH **12**

Die Synthese von Benzylisochinolin-Alkaloiden (Schema auf S. 131) gelingt allgemein aus passend substituierten Benzaldehyden **1**, die einer KNOEVENAGEL-Alkenylierung [115] mit Nitromethan unterzogen werden. Lithiumaluminiumhydrid reduziert die gebildeten gelben Nitrostyrene **2** zu den Phenethylaminen (β-Phenylethylaminen) **3**, die nach PICTET-SPENGLER mit passend substituierten Phenylacetaldehyden **7** zu den 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinen **8** cyclisieren. Alternativ entstehen die Phenethylamine **3** durch nucleophile Substitution der Benzylhalogenide **4** zu den Benzylcyaniden **5** (KOLBE-Nitrilsynthese [115]) und deren katalytische Hydrierung oder Reduktion mit Hydrid. Aus den Benzylhalogeniden **4** gelingt auch die Synthese der Phenylacetaldehyde **7** über die Benzylmagnesiumhalogenide, die mit Orthoameisensäuretriethylester zu den Diethylacetal-Vorstufen **6** reagieren. Durch PICTET-SPENGLER-Cyclisierung [127] des 3,4-Dimethoxyphenylethylamins **3** mit 3,4-Dimethoxyphenylacetaldehyd **7** entsteht z.B. racemisches Norlaudanosin **8**, das durch Kaliumhexacyanoferrat(III) zum Papaverin **9** oxidiert wird. Die Methylierung des Norlaudanosins **8** liefert über das Methiodid **10** das Laudanosin **11** [132]. Das Methiodid **10** kann nach Etherspaltung mit Bromwasserstoff durch Phenoloxidation mit Eisen(III)-Salzen zum 2,3,5,6-Tetrahydroxyaporphin **12** cyclisiert werden [133].

7.6.2 O-Methylsalutaridin

Schlüsselschritt der Morphin-Biosynthese im Mohn ist die oxidative Phenolkupplung des (R)-Reticulins **1** zum Salutaridin **2** mit dem Grundskelett des Morphinans [82].

NADPH
O_2

1 **2**

Eine Variante der HECK-Reaktion [115], die Palladium(II)-katalysierte radikalische Dehydrobromierung des Brom-*O*-methylreticulins **3a**, imitiert diesen Aufbau des Morphinan-Skeletts aus einem 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin und macht *O*-

Methylsalutaridin **5** zugänglich [134]: Die radikalische Dehydrierung der phenolischen OH-Gruppe des Konformers **3b** mit Palladium(II)chlorid und Triphenylphosphan führt zum intermediären Radikal **4**; die homolytische Spaltung der C–Br-Bindung initiiert dann die den Ringschluß bewirkende Verknüpfung der beiden Phenyl-Ringe zum racemischen *N*-Ethoxycarbonyl-*O*-methylsalutaridin **5**.

3b ⇌ **3a**

K_2CO_3, $PdCl_2$ / $(C_6H_5)_3P$, DMF, 140 °C, – H·

$E = CO_2C_2H_5$

4 → (– Br·) **5**

7.6.3 Codein und Morphin

Wegen ihrer herausragenden pharmakologischen Bedeutung sind Codein **1** und Morphin (**1**, OH anstelle von OCH_3) besonders attraktive Syntheseziele. Keine der bisher bekannten Synthesen kann jedoch mit der Gewinnung dieser bedeutenden Alkaloide aus Opium konkurrieren. Die erste Synthese stammt von GATES und TSCHUDI [135], eine neuere von TOTH und FUCHS [136]. Ein wesentlicher Schritt der neueren Synthese ist die Knüpfung der C-9–*N*-Bindung durch eine MICHAEL-Addition [115] der geschützten Amino-Funktion an die Dienon-Substruktur des Intermediats in **3**, als Vorstufe

des Codeinons **2**, Oxidationsprodukt des Codeins **1**. Das Dienon **3** bildet sich durch Elimierung von HX aus dem Enon **4**, dem Hydrierungsprodukt des *N*-geschützten Aminoketons **5** (S = Schutzgruppe), das durch reduktive Aminierung des Aldehyds **6** entsteht.

Die Aldehyd-Funktion in **6** ergibt sich durch oxidative Spaltung der terminalen Doppelbindung im Tetracyclus 7, der durch Ringschluß aus der Bromethyl-Gruppe als C-Elektrophil und der CX-Gruppe als C-Nucleophil im Tricyclus **8** entsteht. Die Phenyl-C-Bindung in **8** wird durch nucleophilen Angriff des lithiierten Aryl-C-Atoms an dem durch den Substituenten X zum Elektrophil polarisierten C-Atom der Doppelbindung

geknüpft; eine MITSUNOBU-Kupplung [115] des Phenols **10** mit dem monogeschützten Diol **11** (S' = Schutzgruppe) schließt dann die Ether-Brücke in **9** vor der Lithiierung.

Zur Synthese des Edukts **10** wird Isovanillin **12** elektrophil zu 2-Brom-3-hydroxy-4-methoxybenzaldehyd **13** bromiert. Das MOM-geschützte Phenol **14** (MOM = Methoxymethyl-) wird nach WITTIG [115] zum 2-Brom-3-methoxymethyloxy-3-methoxystyren **15** methyleniert. Hydroborierung und Oxidation der CC-Doppelbindung, Tosylierung des primären Alkohols **16** und Substitution des Tosylats **17** durch Bromid liefern das 2,ß-Dibrom-3-hydroxy-4-methoxyethylbenzen **10**.

Zur Synthese des Edukts **11** wird das 2-Allylcyclohexan-1,3-dion-Tautomer **18** mit Oxalylchlorid zu 2-Allyl-3-chlor-2-cyclohexen-1-on **19** chloriert. Substitution von Chlorid durch Phenylsulfinat gibt 2-Allyl-3-phenylsulfonyl-2-cyclohexen-1-on **20**, das zum *t*-Butyldimethylsilylenolether **21** derivatisiert wird (TBDMS-Schutzgruppe). *m*-Chlorperoxybenzoesäure (MCPBA) epoxidiert zum Oxiran **22**, das sich zum Silyloxy-keton **23** öffnet. Borhydrid reduziert dann zum monogeschützten *cis*-Diol **11**.

Die MITSUNOBU-Kupplung [115] des Phenols **10** mit dem monogeschützen Diol **11** gibt den *trans*-Diether **24**, aus dessen Lithiierung ein Gemisch mindestens dreier Stereoisomerer hervorgeht. Dagegen führt die Metallierung des durch JONES-Oxidation des Diethers **24** und anschließende Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH) erhaltenen *cis*-α-Hydroxyethers **25** wahrscheinlich über den intermediären Lithium-Komplex **26b** zum stereochemisch einheitlichen Tetracyclus **27** (Strukturbeweis durch RÖNTGEN-Diffraktometrie [136]).

1.) CrO_3 / H_2SO_4 $(CH_3)_2CO$ 2.) DIBAH / THF

$(n\text{-}C_4H_9)_3P$ / THF

$n\text{-}C_4H_9Li$ / THF

S = $t\text{-}C_4H_9(CH_3)_2Si$ (TBDMS) DIBAH = $[(CH_3)_2CHCH_2]_2AlH$

Dihydroxylierung der Vinyl-Gruppe im Tetracyclus **27** und Bleitetraacetat-Spaltung des resultierenden Diols geben den Aldehyd **28**, der reduktiv zum *N*-Methylamin **29** aminiert wird. Nach Schutz der Amino-Funktion mit Chlorameisensäure(2-trimethylsilylethyl)ester (TEOC-Chlorid, von Trimethylsilylethyloxycarbonylchlorid, zur Einführung der Urethan-Schutzgruppe) wird der sekundäre Alkohol in **30** nach

SWERN zum Keton **31** oxidiert, wobei sich die Amino-Schutzgruppe teilweise abspaltet, so daß die Acylierung mit TEOC-Chlorid wiederholt werden muß. Orthoameisensäuretrimethylester überführt dann das Keton in den Enolether **32**. Basenkatalysierte Eliminierung der Phenylsulfonyl-Gruppe (als Sulfinat) gibt den Dienolether **33**, der durch 2,3-Dichlor-4,5-dicyano-*p*-benzochinon (DDQ) zum Dienon **34** oxidiert wird. Nach Abspaltung der Amino-Schutzgruppe erfolgt intramolekulare 1,6-MICHAEL-Addition [115] zum racemischen Codeinon **35** (neben racemischem Neopinon, das sich zum Codein isomerisieren läßt). Borhydrid reduziert zum racemischen Codein **1**, und die abschließende Spaltung des Methylethers zum racemischen Morphin (**1**, OH anstelle von OCH_3) gelingt mit Bortribromid in Dichlormethan [136].

27 → 1.) OsO_4 2.) $Pb(CH_3CO_2)_4$ → **28** → 1.) CH_3NH_2 2.) $NaBH_4$ → **29** → $ClCO_2CH_2CH_2Si(CH_3)_3$ / CH_2Cl_2 / $NaHCO_3$ → **30** → 1.) $(CH_3)_2SO$, $(CF_3CO)_2O$, CH_2Cl_2 2.) $N(C_2H_5)_3$ → **31** → $(CH_3O)_3CH$ / CH_3OH → **32** → $KOC(CH_3)_3$ → **33** → DDQ → **34** → 1.) CF_3CO_2H 2.) $CHCl_3$ / NaOH → **35**

7.6.4 Protoberberine, Xylopinin

Die retrosynthetische Zerlegung [114] der Protoberberine, z.B. des Xylopinins **1**, führt zum cyclischen Enamin **2**, das durch Elektrocyclisierung des 1-Aza-1,3,5-triens **3** entstehen kann. Syntheseäquivalent dieses Chinodimethans **3** ist das Dihydrochinolyl-benzocyclobuten **4**, das durch BISCHLER-NAPIERALSKI-Cyclisierung [127] des Carbonsäure-Derivats **5** (X = OH, Cl) oder PICTET-SPENGLER-Cyclisierung [127] des Aldehyds **5** (X = H) mit dem ß-Phenylethylamin **6** entstehen kann.

Diesem Konzept folgt die Synthese des Xylopinins nach KAMETANI [137]: Dabei wird 3,4-Dimethoxybenzocyclobuten-1-carbonsäure **5** (X = OH) mit ß-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethylamin **6** in Dichlormethan bei Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) amidiert. Die BISCHLER-NAPIERALSKI-Cyclisierung des Amids **7** führt zum Immonium-Salz **8**. Dieses elektrocyclisiert beim Erhitzen in *o*-Dichlorbenzen zum cyclischen Enammonium-Salz **2**, das sich katalytisch zum racemischen Xylopinin **1** hydrieren läßt [137].

Zur Darstellung der 3,4-Dimethoxybenzocyclobuten-1-carbonsäure **5** wird 2-Brom-3,4-dimethoxybenzaldehyd **9** einer KNOEVENAGEL-Kondensation [115] mit Cyanessigsäure unterzogen. Reduktion des Alkens **10** mit Borhydrid und Decarboxylierung der α-Cyanocarbonsäure **11** führt zum *o*-Bromphenylpropionsäurenitril **12**, so daß nach Deprotonierung der CH-aciden Methylen-Gruppe α zur Nitril-Funktion ein Carbanion entsteht, welches das Brom am Benzen-Ring nucleophil substituiert. Hydrolyse des resultierenden Cyanobenzocyclobutens **13** gibt das Edukt **5**.

H_3CO H_3CO NH_2 + HO_2C OCH_3 OCH_3

6 **5**

CH_2Cl_2 / DCC

H_3CO H_3CO O NH OCH_3 OCH_3

7

$POCl_3$

H_3CO H_3CO $\overset{+}{N}H$ OCH_3 OCH_3

3

H_3CO H_3CO $\overset{+}{N}H$ OCH_3 OCH_3

8

H_3CO H_3CO $\overset{+}{N}$–H OCH_3 OCH_3

2

H_2 / PtO_2

H_3CO H_3CO N OCH_3 OCH_3

1

H Br O OCH_3 OCH_3

9

$CH_3CO_2^-NH_4^+$ Pyridin HO_2C CN

HO_2C CN Br OCH_3 OCH_3

10

$NaBH_4$ / THF

HO_2C CN Br OCH_3 OCH_3

11

150 °C

NC Br OCH_3 OCH_3

12

$NaNH_2$ / flüss. NH_3

NC OCH_3 OCH_3

13

1.) KOH 2.) HCl

HO_2C OCH_3 OCH_3

5

7.6.5 Chelidonin

Chelidonin **1** kann sich durch Hydroxylierung des Alkens **2** bilden, dem Produkt einer intramolekularen DIELS-ALDER-Reaktion [115] des Chinodimethan-alkins **3**. Die Chinodimethan-Teilstruktur in **3** resultiert aus einer Cycloreversion des Benzocyclobuten-Teils in **4**, die Ethinyl-Gruppe aus Halogenierung und doppelter Dehydrohalogenierung der Vinyl-Gruppe in **4**. Die weitere retrosynthetische Zerlegung des Schlüsseledukts **4** führt zum *N*-Methylamino-4,5-methylendioxybenzocyclobuten **5** und 2-Brommethyl-3,4-methyldioxystyren **6**. Letzteres ist das HOFMANN und VON-BRAUN-Abbauprodukt (S. 17 f.) des 7,8-methylendioxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolins 7. Diesen Überlegungen folgt die Synthese des Chelidonins nach OPPOLZER [138].

Zur Darstellung des 2-Brommethyl-3,4-methylendioxystyrens **6** wird 7,8-Methylendioxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin **7a** mit Iodmethan erschöpfend zum Dimethylammoniumiodid **7b** methyliert. Die Reaktion mit Bromcyan (VON BRAUN-Abbau) führt zum 2-Brommethyl-3,4-methylendioxy-*N*,*N*-dimethylphenylethylethylamin **8**, das eine HOFMANN-Eliminierung [115] zum 2-Brommethyl-3,4-methylendioxystyren **6** eingeht.

Zur Darstellung des *N*-geschützten 1-Amino-5,6-methylendioxybenzocyclobutens **5** wird das 1-Cyano-5,6-methylendioxybenzocyclobuten **9** über die Carbonsäure **10** zum Carbonsäurechlorid **11** umgesetzt. Das hieraus erhaltene Carbonsäureazid **12** lagert sich nach CURTIUS [115] in das Isocyanat **13** um, welches mit Benzylalkohol zum Urethan-geschützten Amin **5** abreagiert. Die Synthese des 5,6-Methylendioxybenzocyclobutens **9** gelingt aus β-(2-Brom-4,5-methylendioxyphenyl)propionsäurenitril auf dem bereits beschriebenen Weg (S. 138 f.).

Durch S_N-Reaktion des Benzylbromids **6** mit dem Urethan **5** entsteht das Schlüsseledukt **4**. Nach Bromierung der Vinyl-Gruppe und anschließender doppelter Dehydrohalogenierung zu **3a** bildet sich über die Chinodimethan-alkin-Zwischenstufe **3b** das DIELS-ALDER-Addukt **2**. Hydroborierung und Oxidation führt dann zum Urethan-geschützten Chelidonin-Stereoisomer **14**. Die Epimerisierung zum Stereoisomer **16** mit der korrekten relativen Konfiguration gelingt durch PFITZNER-MOFFITT-Oxidation mit Dimethylsulfoxid und Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) zum Keton **15** und anschließende Borhydrid-Reduktion. *N*-Methylierung liefert schließlich racemisches Chelidonin **1** mit der korrekten relativen Konfiguration [138].

6 + **5** → **4**

1.) Br_2
2.) NaH / DMF
0 °C

4 → **3a**

3a ⇌ **3b**

o-Xylen,
Rückfluß

3b → **2**

1.) B_2H_6 , 2.) H_2O_2

2 → **14**

$(CH_3)_2SO$
DCC

14 → **15**

NaBH$_4$

15 → **16**

CH_3I

16 → **1**

7.7 Chinoline

Chinin

Eine naheliegende Vorstufe des sekundären Alkohols Chinin **1** ist Keton **2**, ein Oxidationsprodukt des Desoxychinins **3**, das durch nucleophile Addition der sekundären Piperidin-Amino-Funktion an die durch den *(–)-M*-Effekt des Pyridin-*N*-Atoms elektronenarme CC-Doppelbindung des 4-Alkenylchinolins **4** entsteht. Letzters bildet sich über das geschützte Derivat **5** (S = Schutzgruppe) durch WITTIG-Alkenylierung [115] des *N*-geschützten 3-Vinyl-6-formylmethylpiperidins **6** mit dem Chinolin-4-yl-methylen-phosphoran 7.

Zur Durchführung der Synthese nach TAYLOR [139] wird das Phosphorylen 7 durch nucleophile Substitution des 4-Chlor-6-methoxychinolins **8** mit Triphenylmethylphosphorylen hergestellt. Zur Synthese des *N*-Benzoyl-3-vinyl-4-formylmethylpiperidins **6** (S = Benzoyl) wird 3-Ethyl-4-methylpyridin **9** nach Metallierung der 4-Methyl-Gruppe mit Lithiumdiisopropylamid (LDA) durch Dimethylcarbonat zu 3-Ethyl-4-methoxycarbonylmethylpyridin **10** umgesetzt. Katalytische Hydrierung führt dann zum Piperidin **11** mit *cis*-Konfiguration der Substituenten. *N*-Chlorsuccinimid chloriert zum *N*-Chlorpiperidin **12**, das lichtinduziert in Trifluoressigsäure zum 3ß-Chlorethyl-4-methoxycarbonylmethylpiperidin **13** weiterreagiert. Basenkatalysierte Dehydrochlo-

rierung des Benzoyl-Derivats **14** führt zum *N*-Benzoyl-3-vinyl-4-methoxycarbonyl-methylpiperidin **15**, das mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH) zu *N*-Benzoyl-3-vinyl-4-formylmethylpiperidin **6** reduziert wird. Nach WITTIG-Reaktion [115] der Edukte **6** und **7** zum Alken **5** wird die *N*-Benzoyl-Schutzgruppe durch wäßrige Säure abgespalten, so daß sich der Chinuclidin-Ring durch nucleophile Addition der Piperidin-Amino-Funktion an die elektronenarme CC-Doppelbindung schließen kann. Die Oxidation der Methylen-Gruppe führt dann direkt zum racemischen Chinin **1** [139].

7.8 Lactame biogener Amine

Oncinotin-11-on

Das Konzept einer neueren Synthese des Oncinotin-11-ons **1** nach HESSE [140] ergibt sich durch retrosynthetische Zerlegung [114] der Amid-Bindung zur geschützten Triaminocarbonsäure **2**, ihrerseits Oxidationsprodukt der primären Alkohol-Funktion in geschützter Form **3**. Weiß man, daß sich Amide mit Metallorganylen zu Ketonen umfunktionieren lassen, so entsteht die Keto-Gruppe in **2** bzw. **3** durch eine den Siebenring öffnende Alkylierung der Lactam-Funktion im Bicyclus **5** mit dem metallierten O-geschützten 10-Halogendecanol **4**. Das heterobicyclische *N*-(4-Aminobutyl)lactam **5** entsteht durch *N*-Alkylierung des bicyclischen Lactams **7** mit *N*-geschütztem 4-Halogenbutylamin **6**. Lactam **7** geht aus einer nucleophilen Addition des Pipecolinsäureesters **10** an die elektronenarme CC-Doppelbindung des Acrylnitrils **11** zum *N*-Cyanoethyl-Addukt **9** hervor, wenn die Nitril-Funktion zum primären Amin reduziert wird, so daß eine intramolekulare Aminolyse des ε-Aminoesters **8** möglich wird.

Die nucleophile Addition des Pipecolinsäureethylesters **10** an Acrylnitril **11** gibt über den *N*-Cyanoethylpipecolinsäureethylester **9** nach katalytischer Hydrierung der Nitril-Funktion zum primären Amin und intramolekularer Aminolyse des Esters das bicyclische Lactam 7. *N*-Alkylierung mit 1-Chlor-4-*N,N*-dibenzylamino-2-butin **6'** und anschließende katalytische Hydrierung führt zum 4-*N,N*-Dibenzylaminobutyl-Derivat **5**, das mit lithiiertem 10-Bromdecanol, geschützt als Tetrahydropyranylacetal **4'** (THP), zum THP-geschützten Hydroxyketon **3** reagiert. Nach Abspaltung der THP-Schutzgruppe mit Pyridiniumtosylat wird die primäre Alkohol-Funktion durch Chromtrioxid in Eisessig zur Carbonsäure-Vorstufe **2** oxidiert. Thionylchlorid aktiviert die Carboxy-Funktion im letzten Schritt zum Säurehalogenid, so daß sich mit der ungeschützten sekundären Amino-Funktion der gewünschte makrocyclische Lactam-Ring des Oncinotin-11-ons **1** schließt. Zum Schluß legt die katalytische Abhydrierung der *N*-Benzyl-Schutzgruppen das primäre Amin an der Seitenkette frei [140].

$CO_2C_2H_5$ NH **10** — $H_2C{=}CH{-}CN$, **11**, C_2H_5OH → O, OC_2H_5, N, CN **9** — 1) H_2 / Raney-Ni, C_2H_5OH; 2.) $NaOCH_3$, C_2H_5OH → O, NH, N **7**

1.) Cl **6'** NBn_2, $KOC(CH_3)_3$; 2.) H_2 / Rh / C, THF ↓

O, N, N, NBn_2 **5** — **4'** O O $(CH_2)_{10}Br$, $(CH_3)_3CLi$, $(C_2H_5)_2O$ ← O, N, H N, THPO, NBn_2 **3**

↓ 1.) Pyridiuniumtosylat Ethanol; 2.) CrO_3, CH_3CO_2H

O, N, H N, CO_2H, NBn_2 **2** — 1.) $SOCl_2$, $N(C_2H_5)_3$, $CHCl_3$, C_6H_6; 2.) H_2 /Pd / C, CH_3CO_2H → O, N, N, O, NH_2 **1**

7.9 Partialsynthese des Taxols

Das Diterpen-Alkaloid Taxol **1** wird zur Chemotherapie von Tumoren verschiedener Organe (z.B. Brust, Ovarien, Lunge, Haut) eingesetzt. Von zahlreichen Bemühungen um eine Totalsynthese des Taxols führten nur wenige zum Ziel [141]. Allerdings werden diese vielstufigen Totalsynthesen kaum industrielle Anwendung finden, da sich aus den Blättern und Zweigen der weit verbreiteten und rasch nachwachsenden europäischen Eibe *Taxus baccata* die Diterpen-Vorstufe 10-Deacetylbaccatin des Taxols gewinnen läßt, die mit Acetanhydrid zum Baccatin **2** acetyliert werden kann. Die derzeit benötigten Mengen an Taxol **1** werden daher partialsynthetisch, d.h. durch Umesterung des (2R,3S)-(–)-*N*-Benzoyl-3-phenylisoserinmethylesters **3** [142] mit Baccatin **2** hergestellt. Alternativ gelingt die Herstellung des Taxols durch nucleophile Öffnung des O-Triethylsilyl- („TESO"-) geschützten ß-Lactams **4** des (2R,3S)-(–)-*N*-Benzoyl-3-phenylisoserinmethylesters **3** mit Baccatin **2** [141].

2 —(**3** oder **4**; 1.) Na $N[Si(CH_3)_3]_2$ 2.) HF / Pyridin / THF)→ **1**

Zur Synthese des (2R,3S)-(–)-*N*-Benzoyl-3-phenylisoserinmethylesters **3** [142] wird *trans*-Zimtsäuremethylester **5** enantioselektiv dihydroxyliert; dihydroxyliert wird mit *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (NMMO) in Gegenwart katalytischer Mengen Osmiumtetroxid; Dihydrochinidin-4-chlorbenzoat (DQCB; Chinidin: S. 72) dient als chirales Hilfsreagenz. Die Monotosylierung des (2S,3R)-*cis*-Diols **6** gelingt mit *p*-Toluensulfonsäurechlorid (TsCl) in Dichlormethan mit Triethylamin als Base, wobei eine Wasserstoffbrücke der C-3-OH-Funktion mit der Ester-Carbonyl-Gruppe wahr-

scheinlich die Selektivität der Tosylierung bewirkt. Die Reaktion des Hydroxytosylats **7** mit Kaliumcarbonat in feuchtem Dimethylformamid führt zum (2R,3R)-Oxiran **8**. Dessen nucleophile Öffnung mit Natriumazid in einem Gemisch aus wäßrigem Methanol und Ameisensäuremethylester gibt den (2R,3S)-3-Azido-2-hydroxyester **9**, der in einem Schritt katalytisch hydriert und zur Zielverbindung **3** benzoyliert wird.

7.10 Cannabinole

Hexahydrocannabinol

Eine retrosynthetische Zerlegung [114] des Hexahydrocannabinols **1** nach dem Prinzip einer intramolekularen Hetero-DIELS-ALDER-Reaktion [115] führt zum *o*-Chinomethid **2** als elektronenarmem Hetero-1,3-Dien, das aus einer KNOEVENAGEL-Olefinierung [115] des Citronellals **3** durch die CH-acide Methylen-Gruppe der Keto-Form **4** des als Olivetol bekannten 5-Pentylresorcins hervorgeht.

Das Edukt einer nach diesem Prinzip durchgeführten Synthese [143] ist Olivetol-bis-**m**ethoxy**m**ethylether („MOM“-Schutzgruppe) **5**. Nach Metallierung in *o*-Stellung zu beiden O-Alkyl-Gruppen durch *n*-Butyllithium erfolgt eine Aldol-Reaktion [115] mit Citronellal **3**. Abspaltung der MOM-Schutzgruppen des Aldols **6** durch Rückflußerhitzen in Methanol bei Gegenwart von *p*-Toluensulfonsäure liefert das Hexahydrocannabinol **1**. Sehr wahrscheinlich dehydratisiert die Keto-Form des α-Hydroxyalkyl-Resorcins **7** zum intermediären *o*-Chinomethid **2**, das intramolekular in einer Hetero-DIELS-ALDER-Reaktion zur Zielverbindung **1** cycloaddiert.

MOM = $-CH_2-OCH_3$

n-C_4H_9Li

p-Toluensulfonsäure, CH_3OH, Rückfluß

8 Wirkstoffe mit Alkaloid-Leitstrukturen

8.1 Wirkungsprofile einiger Alkaloide

Ein Wirkstoff, z.B. ein Betäubungsmittel oder ein Blutdrucksenker, funktioniert nach dem Schlüssel/Schloß-Prinzip: Nur wenn seine Molekülform zur chemischen Struktur des *Rezeptors*, des Wirkortes im Organismus paßt, wird eine bestimmte Wirkung ausgelöst, z.B. Schmerzbetäubung oder Blutdrucksenkung. Therapeutisch bedeutende Alkaloide zeigen Wirkungsprofile, die man vier Rezeptor-Systemen zuordnen kann und dementsprechend als *adrenerg*, *cholinerg*, *serotoninerg* und *opioid* bezeichnet (Tab. 7). Zu den wichtigsten Wirkungen der Alkaloide gehört die Schmerzbetäubung (Analgesie), z.B. durch (–)-Morphin und seine Derivate.

Tab. 7. Typische Wirkungsprofile einiger Alkaloide

Rezeptoren	**Wirkungsprofil**	**Alkaloide**
adrenerge	Blutdrucksteigerung durch Gefäßverengung (Vasokonstriktion) Erweiterung der Bronchien (Bronchodilatation) Erschlaffung der Bronchialmuskulatur Abnahme der Drüsensekretion Pupillenerweiterung Auslösung zentralnervöser Unruhe	Cocain Ephedrin Nicotin
cholinerge	Blutdrucksenkung durch Gefäßerweiterung (Vasodilatation) Verengung der Bronchien (Bronchokonstriktion) Tonussteigerung des Darms Zunahme der Drüsensekretion Erschlaffung der Muskulatur Pupillenverengung Verminderung der Herzschlag-Frequenz (negativ chronotrop) Verminderung der Herzmuskel-Kontraktionskraft (negativ inotrop)	Atropin Hyoscyamin Lobelin Papaverin Physostigmin Toxiferin Tubocurarin Vincamin
serotoninerge	Erhöhung der Herzschlag-Frequenz (positiv chronotrop) Erhöhung der Herzmuskel-Kontraktionskraft (positiv inotrop) Erregung der glatten Muskulatur (fördernd oder hemmend) in Gastrointestinaltrakt, Bronchien, Uterus	Lysergsäure- Derivate
Opiod-	schmerzbetäubend (analgetisch) beruhigend (sedativ), hypnotisch, häufig euphorisierend atemhemmend bis atemlähmend, hustenstillend (antitussiv) verstopfend (Verminderung der Darmmotilität)	Morphin- Derivate

„*Molecular Modelling*" auf der Basis von Molekülmechanik-Rechnungen liefert einen Satz von Atomkoordinaten für die energie-optimierte Molekülgeometrie. Verschiedene computergraphische Methoden stellen diesen Datensatz als Kugel-Stab- oder Kalottenmodell dar und vermitteln so einen Eindruck von der zum Verständnis der

Struktur-Wirkungs-Beziehung wesentlichen dreidimensionalen Struktur des Wirkstoff-Moleküls, wie es Abb. 19 für (–)-Morphin zeigt. Die Analgesie des (–)-Morphins beruht auf der in den Modellen (Abb. 19) erkennbaren und in den Stereoformeln umgekehrt gezeichneten T-Form dieses Moleküls mit dem benzoiden Ring im senkrechten und dem *trans*-verknüpften Octahydroisochinolin-Ring mit Sessel- und Wannen-Konformation beider Ringe im waagerechten Teil. Diese Molekülform paßt zur chemischen Struktur der Wirkorte (Rezeptoren) im Gehirn und Rückenmark. Die Stimulation der inzwischen bekannten Opioid-Rezeptoren [144] löst die Analgesie, aber auch mehr oder weniger unerwünschte Nebenwirkungen aus (Tab. 7).

Etwa eine Stunde nach peroraler Verabreichung des (–)-Morphins – das (+)-Enantiomer wirkt nicht analgetisch – setzt die Schmerzbetäubung ein, nachdem der Metabolismus in Zentralnervensystem, Lungen, Leber und Nieren begonnen hat. Metaboliten sind neben wenig *N*-Normorphin hauptsächlich Morphin-3-O-ß-D-glucuronid (M3G) sowie das 6-O-ß-D-glucuronid (M6G). Neuere Untersuchungen zeigen, daß der Metabolit M6G wahrscheinlich am stärksten zur Analgesie des Morphins im menschlichen Organismus beiträgt [144]. Die Eliminations-Halbwertszeit beträgt zweieinhalb bis drei Stunden, so daß die Schmerzbetäubung nach etwa vier Stunden abklingt. Die Metaboliten werden überwiegend (90%) renal ausgeschieden [144].

(–)-Morphin

Morphin-3-O-ß-D-glucuronid

Morphin-6-O-ß-D-glucuronid

N-Normorphin

Nach neueren Erkenntnissen können Mensch und Säugetier (–)-Morphin und seine Derivate enzymatisch auf dem für die Mohnpflanze geschilderten Biosyntheseweg aus den Aminosäuren L-Tyrosin (L-*p*-Hydroxyphenylalanin) oder Dihydroxyphenylalanin (L-Dopa) aufbauen (*endogenes Morphin*) [145]. Dementsprechend enthält der Urin von PARKINSON-Patienten, die mit L-Dopa (Tagesdosis 300 mg) behandelt wurden, signifikant erhöhte Konzentrationen an Morphin- und Codein-Glucuroniden [145].

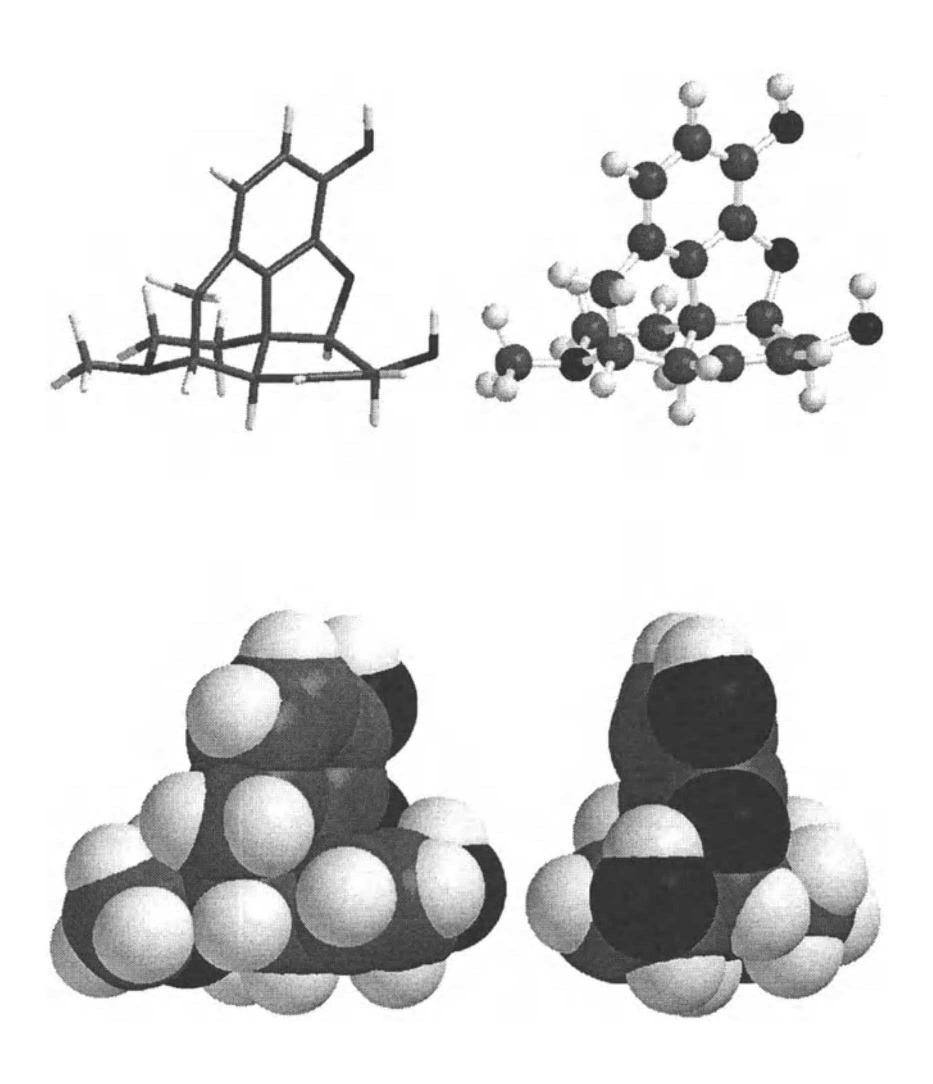


Abb. 19. Durch Kraftfeld-Rechnung geometrie-optimierte Molekülmodelle des (–)-Morphins; **oben links**: Stab-Modell; **oben rechts**: Kugel-Stab-Modell; **unten**: zwei Ansichten des Kalottenmodells (H: weiß; C: grau; N und O: schwarz).

8.2 Halbsynthetische Opioide

Schmerzmittel (Analgetica) sind die am häufigsten angewendeten Arzneistoffe [82,144]. Bei der Behandlung schwerer akuter und chronischer Schmerzen entfalten einige mit (–)-Morphin strukturverwandte *Opioide* eine besonders intensiv schmerzbetäubende (analgetische) Wirkung. Unter Opioiden [144] versteht man

- *Opium-Alkaloide* (z.B. Morphin, Codein, Thebain, Tab. 8),
- *halbsynthetische Opioide*, hergestellt aus Opium-Alkaloiden (Tab. 8),
- *synthetische Opioide* (Tab. 9) mit Strukturverwandtschaft zum Morphin.

Tab. 8. Auswahl halbsynthetischer Opioide

(–)-Heroin	(–)-Dihydrocodein	(–)-Oxycodon
↑ $(CH_3CO)_2O$	↑ H_2 / Pd / C	↑ H_2O_2 / H_3O^+, H_2 / Pd / C
(–)-Morphin →	(–)-Codein	(–)-Thebain
↓ Pt-katalysierte Isomerisierung	↓ Pd / C	↓ 7 Stufen
(–)-Hydromorphon	(–)-Hydrocodon	(–)-Buprenorphin

Halbsynthetische Opioide (Tab. 8) werden aus natürlichen Opium-Alkaloiden, meist (–)-Morphin, (–)-Codein und (–)-Thebain hergestellt. Das als Heroin bekannte (–)-

Diacetylmorphin ist durch doppelte Acetylierung des (–)-Morphins mit Acetanhydrid zugänglich. (–)-Morphin isomerisiert unter Platin-Katalyse zum (–)-Hydromorphon. Analog gelingt die Isomerisierung des (–)-Codeins zu (–)-Hydrocodon. (–)-Dihydrocodein ist das Hydrierungsprodukt des (–)-Codeins.

Aufwendiger ist die Partialsynthese des (–)-Buprenorphins [146,147]: Eine DIELS-ALDER-Cycloaddition des Donor-substituierten 1,3-Diens Thebain **1** mit Methylvinylketon als elektronenarmem Dienophil führt zu 7-Acetyl-6,14-*endo*-ethenotetrahydrothebain **2**. Nach katalytischer Hydrierung der Alken-Doppelbindung wird das Methylketon **3** mit *t*-Butylmagnesiumbromid zum tertiären Alkohol **4** umgesetzt. *N*-Demethylierung mit Bromcyan, anschließende *N*-Acylierung der *Nor*-Verbindung **5**, Reduktion des Amids **6** zur *N*-Cyclopropylmethyl-Vorstufe **7** mit Lithiumaluminiumhydrid und abschließende Spaltung des Phenylethers mit Kaliumhydroxid in siedendem Glykol gibt (–)-Buprenorphin **8**.

Halbsynthetische und synthetische Opioide wurden entwickelt, um das Morphin-System chemisch zugunsten der erwünschten Schmerzbetäubung und zu Lasten unerwünschter Nebenwirkungen (Verstopfung, Harnverhaltung, Atemdepression, Sucht) zu optimieren. Diese Bemühungen führten zwar zu einigen Opioiden, die wie (–)-Buprenorphin (Tab. 8) deutlich geringer dosiert werden können als (–)-Morphin (Tab. 10), oder zu Alkyl-Derivaten, die wie (–)-Codein stärker auf das Hustenzentrum wirken. Diese Opioide erreichen jedoch nicht die Qualität der Schmerzbetäubung des (–)-Morphins und intensivieren zum Teil unerwünschte Nebenwirkungen. Herausragendes Beispiel ist (–)-Heroin mit seinem für eine therapeutische Anwendung viel zu hohen Suchtpotential.

8.3 Synthetische Opioide

Synthetische Opioide sind rein synthetisch hergestellte Betäubungsmittel [144], welche die T-Form des (–)-Morphins mehr oder weniger deutlich imitieren (Tab. 9), so daß sie mit den Opioid-Rezeptoren wechselwirken und eine mit dem Vorbild vergleichbare Analgesie entfalten können. Dazu gehören u.a. engere Strukturverwandte des (–)-Morphins wie die *Morphane* Levorphanol und Pentazocin, sowie entferntere wie das *4-Phenylpiperidin* Pethidin, das *3,3-Diphenylpropylamin* Levomethadon, das *Propionanilid* Fentanyl und Amino- bzw. Aminoalkyl-substituierte *Phenylcyclohexan*-Derivate wie Tramadol, Tilidin [144] und Phencyclidin. Fentanyl wird als kurz wirkendes Analgetikum in der Narkoseprämedikation angewendet. Tramadol und Tilidin sind bewährte Analgetika bei starken Schmerzen. Phencyclidin wurde in der Humanmedizin nur Mitte der sechziger Jahre eingesetzt und war anschließend wegen seiner stark psychoaktiven Wirkung unter der Bezeichnung „*Angle dust*" auf dem illegalen Betäubungsmittelmarkt begehrt [26].

Als Kriterien zum Vergleich der Wirksamkeit verschiedener Opioide bewähren sich die *relative analgetische Wirkungsstärke* und die *Morphin-Äquivalente* [144], die sich als Orientierungswerte bei der Konzeption oder Änderung einer Schmerztherapie eignen aber keineswegs die indiviuell empfundene Qualität und Stärke der Schmerzbetäubung widerspiegeln. Die relative analgetische Wirkungsstärke ist das Verhältnis einer Morphin-Dosis zur Dosis eines anderen Opioids; dabei ist (–)-Morphin mit dem Wert 1.0 der Standard (Tab. 10). Unter dem Morphin-Äquivalent versteht man die fiktive Dosis eines intramuskulär (i.m.) gespritzten Opioids in mg, welche der Wirkung von 1 mg (–)-Morphin entspricht (Tab. 10). Aus beiden Vergleichskriterien folgt, daß das dem Morphin sehr ähnliche Pentazocin höher, das mit Morphin wenig strukturverwandte Fentanyl dagegen viel geringer dosiert werden muß als der Standard.

Tab. 9. Auswahl synthetischer Opioide

(–) - Morphin (als Leitstruktur)

Levorphanol

Pentazocin

Tramadol

Levomethadon

Pethidin

Tilidin

Fentanyl

Phencyclidin

Tab. 10. Relative Wirkungsstärke und i.m. Morphin-Äquivalente einiger Opioide [144]

Opioid	relative Wirkungsstärke	Morphin-Äquivalent [mg]
Fentanyl	50-100	0.01
Buprenorphin	25-50	0.04
Levomethadon	2.0	0.5
(–)-Morphin	1.0	1.0
Oxycodon	0.6	1.5
Pentazocin	0.2	6.0
Tramadol	0.2	5-10
Pethidin	0.15	7.5

Im Vergleich zu den aufwendigen Synthesen des Morphins (S. 133 f.) und anderer Alkaloide sind viele synthetische Opioide durch ergiebige Synthesen mit wenigen Stufen aus einfachen Edukten zugänglich.

Zur Synthese des *Fentanyls* **8** [146] wird das durch Kondensation von 1-Benzylpiperidin-4-on **1** und Anilin **2** entstehende Imin **3** mit Lithiumaluminiumhydrid zu 4-(*N*-Phenylamino)-1-benzylpiperidin **4** reduziert. Amidierung der sekundären Amino-Funktion mit Propionsäureanhydrid gibt das *N*-(4-*N*-Benzylpiperidyl)propionanilid **5**. Das durch Abhydrierung der *N*-Benzyl-Gruppe entstehende *N*-(4-Piperidyl)-propionanilid **6** wird mit 1-Chlor-2-phenylethan **7** zum Fentanyl **8** realkyliert.

Das als *Tilidin* bekannte *trans*-3-(*N,N*-Dimethylamino)-4-ethoxycarbonyl-4-phenylcyclohexen **3** entsteht durch [4+2]-Cycloaddition (DIELS-ALDER-Reaktion [115]) von Atropasäureethylester **2** als elektronenarmes Dienophil an 1-(*N,N*-Dimethylamino)-1,3-butadien **1** als Donor-substituiertes und daher elektronenreiches 1,3-Dien neben dem *cis*-Isomer **4** als Hauptprodukt [148a].

Das instabile 1-(*N,N*-Dimethylamino)-1,3-butadien **1** (S. 157) wird durch Addition von Dimethylamin an Crotonaldehyd unter spontaner Umlagerung des intermediären 1-(*N,N*-Dimethylamino)-1,2-butadiens hergestellt. Analgetisch wirkt nur das *trans*-Isomer **3**; es entsteht als Hauptprodukt, wenn 1-(*N*-Benzyloxycarbonylamino)-1,3-butadien als am Stickstoff-Atom sterisch überfrachtetes Dien eingesetzt und die nach Abspaltung der Schutzgruppe mit Cyanoborhydrid freigesetzte primäre Amino-Gruppe methyliert wird [148b].

Der als *Pethidin* bekannte 1-Methyl-4-phenylpiperidin-4-carbonsäureethylester **4** kann durch Cycloalkylierung des Benzylcyanids **2** mit Di-(2-chlorethyl)methylamin **1** zum 4-Cyano-1-methyl-4-phenylpiperidin **3**, dessen Hydrolyse zur Säure und deren Veresterung hergestellt werden. Methodisch interessant ist die Hydrierung von 4-Ethoxycarbonyl-*N*-methylpyridiniumiodid **5** zum *N*-Methylpiperidincarbonsäureethylester **6** und die Phenylierung des durch Lithiierung präparierten intermediären C-Nucleophils 7 mit η^6-Fluorbenzentricarbonylchrom(0) **8** [149].

Methadon **5** wird aus Chlordiphenylmethan über Diphenylacetonitril **1** (S_N1-Reaktion, KOLBE-Nitrilsynthese [115]) hergestellt [146].

Die C-Alkylierung mit 1-Chlor-2-(*N,N*-dimethylamino)propan **2** gibt 4-(*N,N*-Dimethylamino)-2,2-diphenylvaleronitril **3**. Nucleophile Addition von Ethylmagnesiumbromid **4** an die Nitril-Funktion mit elektrophilem C gibt nach Hydrolyse des intermediären Imins das Methadon genannte 5-(*N,N*-Dimethylamino)-4,4-diphenylheptan-3-on **5**. Das (S)-(−)-Methadon (*Levomethadon,* Tab. 9) wirkt um Faktor 20 stärker analgetisch als das hier gezeichnete (R)-(+)-Enantiomer **5**. Es wird aus dem racemischen Syntheseprodukt durch Trennung der diastereomeren Tartrate gewonnen.

Zur Herstellung des racemischen *Tramadols* **3** [146] mit IUPAC-Bezeichnung *trans*-2-(*N,N*-Dimethylaminomethyl)-1-(3-methoxyphenyl)cyclohexanol wird das durch GRIGNARD-Metallierung [115] des 3-Bromanisols in Tetrahydrofuran erhaltene 3-Methoxyphenylmagnesiumbromid **2** an 2-(*N,N*-Dimethylaminomethyl)cyclohexanon **1** addiert. Die Dimethylaminomethyl-Gruppe erzwingt sterisch eine *trans*-Addition.

Eine Synthese des *Pentazocins* **8** [146,147] beginnt mit der Addition des *p*-Methoxyphenylmagnesiumchlorids **1** an das elektrophile α-C des *N*-Methylpyridinium-iodids **2** und katalytische Hydrierung des Primäraddukts zum 1,2,3,6-Tetrahydropyridin-Inter-

mediat **3**, das unter Säurekatalyse zur O-demethylierten Vorstufe **4** cyclisiert. Nach Racemattrennung mit (+)-Weinsäure über diastereomere Tartrate, O-Acetylierung des gewünschten Enantiomers **4**, Bromcyan-*N*-Demethylierung des Acetats **5** wird das tricyclische Cyanamid **6** zur Carbamidsäure hydrolysiert, die spontan zum tricyclischen Amin decarboxyliert. Letzteres wird direkt mit Isopentenylbromid **7** zum Pentazocin **8** *N*-alkyliert.

Levorphanol **11** spielt als Analgetikum keine herausragende Rolle; jedoch interessieren seine Synthesen als Beispiele zum Aufbau des Morphinan-Skeletts. Erste Stufe einer industriellen Synthese [146,150] ist die KNOEVENAGEL-Alkenylierung [115] des Cyclohexanons **1** mit Cyanessigsäure **2**, wobei sich unter Decarboxylierung direkt das 1-Cyanomethylcyclohexen **3** bildet. Die katalytische Hydrierung gibt das 2-(1-Cyclohexenyl)ethylamin **4**, das mit *p*-Methoxyphenylacetylchlorid **5** zum Amid **6** derivatisiert wird. Eine der Isochinolin-Synthese nach BISCHLER-NAPIERALSKI [127] analoge Cyclisierung mit Phosphorylchlorid führt zum 1-(*p*-Methoxyphenyl)-3,4,5,6,7,8-hexahydroisochinolin 7. Das nach katalytischer Partialhydrierung erhaltene Octahydroisochinolin **8** wird nach dem Prinzip der reduktiven Aminierung (**8** aminiert Formaldehyd) zur Vorstufe **9** *N*-methyliert. Die Cyclisierung mit Phosphorsäure führt zum racemischen 3-Methoxy-*N*-methylmorphinan **10**. Nach Etherspaltung mit Bromwasserstoffsäure wird das gewünschte Enantiomer **11** durch Kristallisation der diasteromeren Tartrate gewonnen.

1 → ($NC-CH_2-CO_2H$ **2**) → 3 → (H_2 / RANEY-Co) → 4 → (**5**, $Cl-CO-CH_2-C_6H_4-OCH_3$) → 6 → ($POCl_3$) → 7 → (H_2 / RANEY-Ni) → 8 → (1.) CH_2O 2.) H_2 / RANEY-Ni) → 9 → (H_3PO_4) → 10 → (HBr, Racemattrennung mit (+)-Weinsäure) → 11

11 Levorphanol

8.4 Synthetische Phenethylamine

Phenethylamin (β-Phenylethylamin) ist Teilstruktur zahlreicher bekannter schmerzbetäubender und euphorisierender Wirkstoffe natürlicher Herkunft; bekannte Beispiele sind mehrere Tetrahydroisochinolin-Alkaloide, allen voran die Opium-Alkaloide. Phenethylamin selbst ist das Stammskelett mehrerer nichtheterocyclischer Alkaloide mit anregender bis berauschender Wirkung wie Ephedrin und Mescalin (S. 76 f.), aber auch die Leitstruktur zahlreicher synthetischer Präparate, die sich auf dem illegalen Betäubungsmittelmarkt („Rauschgiftszene") verbreiten. Diese Phenethylamin-Derivate werden systematisch weiterentwickelt, z.B. durch Austausch oder Wechsel der Position eines oder mehrerer Substituenten am Phenyl-Ring oder in der Seitenkette. Ziele dieses einfachen „Drug Design" sind neue Wirkstoffe, die noch nicht dem Betäubungsmittelgesetz unterliegen oder patentrechtlich geschützt sind, ohne großen apparativen Aufwand (in „underground laboratories") aus einfachen Ausgangschemikalien hergestellt und vorübergehend ohne strafrechtliche Risiken mit großen Gewinnspannen vermarktet werden können. Solche Präparate werden international als *„designer drugs"* bezeichnet. Die wörtliche deutsche Übersetzung *„Designer-Drogen"* [96,151] hat sich eingebürgert, obwohl man im deutschen Sprachgebrauch unter einer „Droge" eigentlich getrocknete Pflanzenteile wie Samen, Wurzeln, Blätter, Stengel, Blüten, Früchte (z.B. zahlreiche Teesorten, Gewürze, Marihuana) oder aus Pflanzen gewonnene, chemisch nicht weiter bearbeitete Produkte (z.B. Haschisch, Opium) versteht.

Tab. 11 gibt eine Auswahl bekannter Rausch- und Suchtstoffe mit einigen Varianten des Phenethylamin-Grundskeletts. Die bereits 1887 [152] synthetisierte Leitsubstanz *Amphetamin* wurde zunächst als Inhalationslösung zur Behandlung von Schnupfen verabreicht [96]. Nach Entdeckung seiner aufputschenden Wirkung 1933 [153] wurde Amphetamin, ebenso wie sein seit 1934 bekanntes *N*-Methyl-Derivat („*Pervitin*"), im zweiten Weltkrieg den Flugzeugpiloten verabreicht, um sie bei Nachteinsätzen wach zu halten. Später fand man, daß Methoxy- und Methylendioxy-Gruppen am Phenyl-Ring wie im Naturstoff-Vorbild Mescalin die halluzinogene Wirkung verstärken, während *N*-Alkylierung (*N*-Alkylamphetamine, Tab. 11) sowie die Verlängerung der Seitenkette (1-Phenyl-2-aminobutane, Tab. 11) das Gegenteil bewirken [96], wie es systematische Untersuchungen über die Beziehung zwischen dem Substitutionsmuster und der halluzinogenen Aktivität von Phenethylaminen belegen [154].

Die derzeit in etlichen Substitutionsvarianten für verschiedene Zwecke und in verschiedenen Anwendungsformen (Pulver, Tabletten, Dragees, Kapseln, Tropfen, Injektionslösungen) illegal angebotenen Amphetamine wirken nur vorübergehend leistungssteigernd („*Doping*"), euphorisierend bis zur Selbstüberschätzung, bewußtseinstrübend, halluzinogen; sie unterdrücken das Schlafbedürfnis („*Weckamine*"), zügeln den Hunger („*Appetitzügler*"), erhöhen Blutdruck und Herzfrequenz („*Sympathomimetika*") und führen in der Folge zu Erschöpfung und körperlichem Verfall. Ein Entzug der Präparate bewirkt intensive Erschlaffungs- und Katergefühle [96,155].

Tab. 11. Synthetische Rausch- und Suchtstoffe mit Phenethylamin-Leitstrukturen

Leitstruktur	abgeleitete "Designer-Drogen"			
-Phenethylamin	3,4,5-Trimethoxy- *Mescalin*	4-Brom-2,5-dimethoxy- *BDMPEA*		
-Amphetamin	*p*-Methoxy- *PMA*	2,5-Dimethoxy- *DMA*	4-Brom-2,5-dimethoxy- *DOB*	3,4,5-Trimethoxy- *TMA*
	2,5-Dimethoxy-4-methyl- *DOM*	4-Ethyl-2,5-dimethoxy- *DOET*	3,4-Methylendioxy- *MDA*	5-Methoxy-3,4-methylendioxy- *MMDA*
***N*-Alkyl-amphetamin**	*N*-Methyl- *MA*	3,4-Methylendioxy- *N*-methyl- *MDMA*	3,4-Methylendioxy- *N*-ethyl- *MDE*	
1-Phenyl-2-aminobutan	3,4-Methylendioxy- *BDB*	*N*-Methyl-3,4-methylendioxy- *MBDB*		

"*BDB*" ist die Abkürzung für 1,3-**B**enzo**d**ioxol-5-yl-2- **b**utanamin

Konsumstimulierende Bezeichnungen wie „*Ecstasy*“ (3,4-Methylendioxy-*N*-methylamphetamin = MDMA), „*Eve*“ (3,4-Methylendioxy-*N*-ethylamphetamin = MDE) oder „*Speed*“ (*N*-Methylamphetamin = MA, Tab. 11) sind für den neugierigen Konsumenten ohne pharmakologische Vorkenntnisse meist irreführend und gefährlich. So erzeugt „*Ecstasy*“ kaum Ekstasen; es wirkt zwar schwach halluzinogen und stimulierend (erregend, kommunikationsfördernd, enthemmend), schädigt aber nach fortgesetzter Einnahme Herz, Kreislauf, Gehirn, Nervenzellen, Leber und Nieren [155].

C≡N
2
$LiAlH_4$
NO_2
H_2C-R
4
NO_2
R
$LiAlH_4$
NHR'
*
R
H_2/Pd/C
N-R'
R
H_2N-R'
7
O
R
H O
3
5
1
8
6
H_2N-R'
9
* asymmetrisches C-Atom

Einfache Reaktionen, die jedes Lehrbuch der organischen Chemie behandelt, öffnen den Zugang zu diesen Wirkstoffen. So erhält man vom Mescalin **1** (R = R’ = H) abgeleitete Präparate durch Reduktion eines passend substituierten Benzylcyanids **2** mit Lithiumaluminiumhydrid; die benötigten Benzylcyanide bilden sich durch nucleophile Substitution der Benzylhalogenide mit Cyanid (KOLBE-Nitrilsynthese [115]). Eine weitere Synthese des Naturstoffs Mescalin (S. 77) und seiner Derivate gelingt ausgehend von einem passend substituierten Benzaldehyd **3** durch KNOEVENAGEL-Kondensation [115] mit Nitromethan **4** (R = H) zum Nitrostyren **5** und dessen Reduktion zum *N,N*-unsubstituierten Phenethylamin **1**, entweder durch komplexe Metallhydride ($LiAlH_4$ oder $NaBH_4$) oder katalytische Hydrierung. Demselben Prinzip folgt die Synthese *N,N*-unsubstituierter Amphetamine (R = CH_3, 1-Phenyl-2-aminopropane, Tab. 11) mit

Nitroethan (R = CH_3) anstelle von Nitromethan. Alternativ bilden sich Amphetamine **1** (R = CH_3) nach den Methoden der reduktiven Aminierung von Carbonyl-Verbindungen aus passend substituierten Phenylacetonen **6**, Ammoniak oder primären Aminen **7** und Hydrierung der intermediären Imine **8**. Zur Herstellung spezieller Amphetamine **1** eignet sich auch die Addition von Ammoniak oder Aminen **7** an Allylbenzene **9**.

Abgesehen von den unverzweigten Mescalin-Derivaten (**1**, R = H) sind alle Phenethylamine vom Amphetamin-Typ chiral (Tab. 11). Auf Racemattrennungen und die Untersuchung der möglicherweise verschiedenen Wirkungen beider Enantiomerer wird meist verzichtet: im illegalen Handel sind die Racemate.

8.5 Tryptamin-Halluzinogene

Lysergsäure-*N,N*-diethylamid, das bislang stärkste Halluzinogen, enthält Tryptamin als Teilstruktur. Tab 12 gibt einen Eindruck des Zusammenhangs zwischen Konstitution und halluzinogener Wirkung einiger Tryptamine [96].

Tab. 12. Halluzinogene Aktivität der Tryptamine [–: nicht halluzinogen; (+): schwach halluzinogen; +: halluzinogen; ++: stark halluzinogen; +++: sehr stark halluzinogen]

Verbindung	Aktivität
Tryptamin	–
5-Hydroxytryptamin (Serotonin)	–
5-Methoxytryptamin	(+)
N-Methyltryptamin (MMT)	(+)
Bufotenin (5-Hydroxy-DMT)	(+)
Psilocin (4-Hydroxy-DMT)	+
N,N-Dimethyltryptamin (DMT)	+
5-Methoxy-DMT	++
Lysergsäure-*N,N*-diethylamid (LSD)	+++

Tryptamin selbst und sein 5-Hydroxy-Derivat Serotonin sind psychoinaktiv; von den 4- und 5-Hydroxy-*N,N*-dimethyltryptaminen ist das 4-Hydroxy-Derivat Psilocin (ebenso wie sein Phosphorsäureester Psilocybin, S. 49) aus dem mexikanischen Zauberpilz aktiver. *N*- und *O*-Methylierung des Tryptamins und Serotonins steigern die halluzinogene Wirkung. Dementsprechend ist das im Sekret der Aga-Kröte *Bufo marinus* neben *N,N*-Dimethyltryptamin und Bufotamin enthaltene 5-Methoxy-*N,N*-dimethyltryptamin ein starkes, auch durch Synthese gut zugängliches Halluzinogen, das jedoch bei weitem nicht die Wirksamkeit des LSD erreicht.

Eine auf andere Tryptamine übertragbare Synthese des 5-Methoxy-*N,N*-dimethyltryptamins **4** gelingt durch elektrophile Acylierung des 5-Methoxyindols **1** mit Oxalylchlorid, Aminolyse des α-Ketosäurechlorids **2** mit Dimethylamin zum *N,N*-Dimethylamid **3** und dessen Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid [156]. Eleganter ist ein neueres Verfahren, welches das Konzept der FISCHER-Indolsynthese aus den Phenylhydrazonen α-CH-acider Carbonyl-Verbindungen [115,127] nutzt. Auf diese Weise entsteht 5-Methoxy-*N,N*-dimethyltryptamin **4** in einer Stufe aus *p*-Methoxyphenylhydrazin **5** und dem Dimethylacetal **6** des 4-(*N,N*-Dimethylamino)butanals [157].

H_3CO **1** → $(COCl)_2$ → **2** → $HN(CH_3)_2$ → **3** → $LiAlH_4$ → **4**

5 + **6** → **4**

4 5-Methoxy-*N,N*-dimethyltryptamin

Bibliographie

allgemeine Übersichten, Fortschrittsberichte

[1] H.G. Boit, Ergebnisse der Alkaloid-Chemie bis 1960, Akademie-Verlag, Berlin, 1961.

[2] D.R. Dalton, The Alkaloids, Marcel Dekker Inc., Basel, New York, 1979.

[3] M. Hesse, Alkaloidchemie, Georg-Thieme, Stuttgart, 1978; M. Hesse, Alkaloid Chemistry, John Wiley & Sons, Chichester, 1981.

[4] R.H.F. Manske, The Alkaloids - Chemistry and Physiology, Vol. 1-15, Academic Press, New York, 1950-1975.

[5] S.W. Pelletier, Chemistry of the Alkaloids, Van Nostrand Reinhold, New York, 1970.

[6] S.W. Pelletier (Hrsg.), Alkaloids, Chemical and Biological Perspectives, Vol. 1-11, Wiley Interscience, Pergamon, Elsevier Science Ltd, Oxford, 1983-1997.

[7] The Chemical Society, Specialist Periodical Reports, The Alkaloids, London, jährlich seit 1969.

[8] Cheminform, Selected Abstracts in Chemistry, Natural Products, Alkaloids (neue Strukturen und Synthesen), VCH, Weinheim, wöchentlich seit 1969.

Alkaloid-Analytik, Strukturaufklärung

[9] O. Muñoz, C. Schneider, E. Breitmaier, Liebigs Ann. Chem. *1994*, 521.

[10] H. Naumer, W. Heller (Hrsg.) Untersuchungsmethoden in der Chemie, 3. Aufl., Kapitel 2-6. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1996.

[11] G.B. Fodor, B. Colasanti, The Pyridine and Piperidine Alkaloids: Chemistry and Pharmacology, in Zitat [6], Vol. 3 (1985), und dort zitierte Originalliteratur.

[12] H:P. Ros, R. Kyburz, N.W. Prester, R.T. Callagher, I.R.C. Bick, M. Hesse, Helv. Chim. Acta *62* (1979) 481.

[13] H.H. Perkampus, UV-Vis-Spektroskopie und ihre Anwendungen, Springer, Berlin, 1986.

[14] B. Schrader, Infrared and Raman-Spectroscopy, Methods and Applications, VCH, Weinheim, 1992.

[15a] H. Budzikiewicz, Massenspektrometrie, eine Einführung. 3. Aufl., VCH, Weinheim, 1992.

[15b] M. Hesse, Progress in Mass Spectrometry, Vol. 1, Indole Alkaloids, Verlag Chemie, Weinheim, 1974.

[16] H. Friebolin, Ein- und zweidimensionale NMR-Spektroskopie, eine Einführung, 2. Aufl., VCH, Weinheim, 1992.

[17] H. Günther, NMR-Spektroskopie, 3. Aufl., Georg Thieme, Stuttgart, 1992.

[18] E. Breitmaier, Vom NMR-Spektrum zur Strukturformel, 2. Aufl., B.G. Teubner, Stuttgart, 1992.

[19] C. Steinbeck., Angew. Chem. *106* (1996), 2108; Angew. Chem. Int. Ed. *33* (1996) 1984.

[20] S.N.J. Fanso-Free, G.T. Furst, P.R. Srinivasan, R.L. Lichter, R.B. Nelson, J.A. Panetta G.W. Gribble, J. Am. Chem. Soc. *101* (1979) 1549.

[21] W. Massa, Kristallstrukturbestimmung, 2. Aufl., B.G. Teubner, Stuttgart, 1996.

[22] S. Sepúlveda-Boza, E. Breitmaier, Planta Med. *49* (1983) 32.

Heterocyclische Alkaloide

[23] L. Marion, The Pyrrolidine Alkaloids, in Zitat [4], Vol. 1 (1950), Vol. 6 (1960), und dort zit.Lit. .

[24] A. Popelak, G. Lettenbauer, The Mesembrine Alkaloids, in Zitat [4] , Vol. 9 (1967).

[25] The Merck Index, Twelfth Edition, Chapman & Hall, London, 1996.

[26] W. Schmidbauer, J. vom Scheidt, Handbuch der Rauschdrogen, 7. Aufl., Nymphenburger, München, 1988.

[27] B. Badio, H.M. Garraffo, T.F. Spande, J.W. Daly, Med. Chem. Res. *4* (1994) 440.

[28] G. Fodor, The Tropane Alkaloids, in Zitat [4], Vol. 6 (1969), Vol. 9 (1967).

[29] O. Muñoz (Hrsg.), Quimica de la Flora de Chile, Universidad de Chile, Serie Programas de Desarollo, Vol. 1, Santiago-Chile, 1992.

[30] T.A. Woessner, K.A. Kovar, Deutsche Apotheker Zeitung, *136* (1996) 1905.

[31] F.L. Warren, *Senecio* Alkaloids, in Zitat [4], Vol. 12 (1970).

[32] R.G. Powell, R.J. Petroski, The Loline Group of Pyrrolizidine Alkaloids, in Zitat [6], Vol 8 (1994).

[33] T. Hartmann, L. Witte, Chemistry, Biology and Chemoecology of the Pyrrolizidine Alkaloids, in Zitat [6], Vol. 9 (1995).

[34] E. Röder, Pharm. Unserer Zeit *13* (1984) 33.

[35] T.A.D. Elbein, R.J. Molyneux, The Chemistry and Biochemistry of Simple Indolizidine and Related Polyhydroxy Alkaloids, in Zitat [6], Vol. 5 (1989).

[36] W. Francke, F. Schröder, V. Sinnwell, H. Baumann, M. Kaib, Angew. Chem. *109* (1997) 161; W. Francke, F. Schröder, F. Walter, V. Sinnwell, H. Baumann, M. Kaib, Liebigs Ann. Chem. *1995*, 965.

[37] S.R. Johns, J.A. Lamberton, *Elaeocarpus* Alkaloids, in Zitat [4], Vol. 14 (1973).

[38] T.R. Govindachari, *Tylophora* Alkaloids, in Zitat [4], Vol. 9 (1967).

[39] A.S. Chawla, V.K. Kapoor, *Erythrina* Alkaloids, in Zitat [6], Vol. 9 (1995).

[40] A.D. Kinghorn, M.F. Balandrin, Quinolizidine Alkaloids of the Leguminosae: Structural Types, Analyses, Chemotaxonomy, and Biological Properties, in Zitat [6], Vol. 2 (1984).

[41] F. Bohlmann, D. Schumann, Lupine Alkaloids, in Zitat [4], Vol. 9 (1967).

[42] J.T. Wrobel, *Nuphar* Alkaloids, in Zitat [4], Vol. 9 (1967).

[43] R.H.F. Manske, The *Lycopodium* Alkaloids, in Zitat [4], Vol. 7 (1960); D.B. MacLean, The *Lycopodium* Alkloids, in Zitat [4], Vol 14 (1973).

[44] W.A. Denne, S.R. Johns, J.A. Lamberton, A. Mc L. Mathieson, Tetrahedron Lett. *1971*, 3107; W.A. Denne, S.R. Johns, J.A. Lamberton, A. McL. Mathieson, H. Suares, Tetrahedron Lett. *1972*, 1767.

[45] B. Tursch, D. Daloze, C. Hootele, Chimia *26* (1972) 74.

[46] W. Taylor, Indole Alkaloids, an Introduction to the Enamine Chemistry of Natural Products, Pergamon Press, New York, 1966.

[47] J.E. Saxton, The Simple Indole Bases, in Zitat [4], Vol 10 (1968).

[48] D. Steinhilber, Deutsche Apotheker Zeitung *136* (1996) 1647.

[49] A. Hofmann, R. Heim, Chimia *14* (1960) 309.

[50] R.S. Kapil, The Carbazole Alkaloids, in Zitat [4], Vol. 13 (1971).

[50] K. Bernauer, Fortschr. Chem. organ. Naturstoffe 17 (1959) 183.

[52] A.R. Battersby, H.F. Hodson, Alkaloids of Calabash Curare and *Strychnos* Species, in Zitat [4], Vol. 11 (1968).

[53] G.A. Cordell, *Aspidosperma* Alkaloids, in R.H.F. Manske, R. Rodrigo (Hrsg.), The Alkaloids, Academic Press, New York, 1979.

[54] P. Obitz, J. Stöckigt, L.A. Mendoza, N. Aimi, S.I. Sakay, Alkaloids from Cell Cultures of *Aspidosperma Quebracho-Blanco*, in Zitat [6] Vol. 9 (1995).

[55] R.H.F. Manske, The Carboline Alkaloids, in Zitat [4], Vol. 8 (1965).

[56] Beispiel einer Strukturaufklärung: vgl. Zitat [18], S. 239.

[57] W.I. Taylor, The Eburnamine-Vincamine Alkaloids, in Zitat [4], Vol. 11 (1968).

[58] A. Chatterjee, S.C. Pakrashi, Recent Developments in the Chemistry and Pharmakology of *Rauwolfia* Alkaloids, Fortschr. Chem. Organ. Naturstoffe *13* (1956) 346.

[59] E. Schlittler, *Rauwolfia* Alkaloids with Special Reference to the Chemistry of Reserpine, in Zitat [4], Vol. 8 (1965).

[60] W.I. Taylor, The *Iboga* and *Voacanga* Alkaloids, in Zitat [4], Vol. 8 (1965), Vol. 11 (1968).

[61] B. Robinson, Alkaloids of the Calabar Bean, in Zitat [4], Vol. 11 (1971).

[62] A. Hoffmann, Die Mutterkorn-Alkaloide, Ferdinand Enke, Stuttgart, 1964.

[63] A. Stoll, A. Hoffmann, The Ergot Alkaloids, in Zitat [4], Vol. 8 (1965).

[64] T. Kametani, The Chemistry of the Isoquinoline Alkaloids, Hirokawa, Elsevier, Tokyo, Amsterdam, 1969.

[65] M. Shamma, The Isoquinoline Alkaloids - Chemistry and Pharmacology, Academic Press, Verlag Chemie, New York, Weinheim, 1972.

[66] L. Reti, Simple Isoquinoline Alkaloids, Cactus Alkaloids, in Zitat [4], Vol. 1 (1954).

[67] A. Brossi, S. Teitel G.V. Parry, The *Ipecac* Alkaloids, in Zitat [4], Vol. 13 (1971).

[68] V. Deulofeu, J. Comin, M.J. Vernengo, The Benzylisoquinoline Alkaloids, in Zitat [4], Vol. 10 (1968).

[69] M. Shamma, The Spirobenzylisoquinoline Alkaloids, in Zitat [4], Vol. 13 (1971).

[70] M. Curcumelli-Rodostamo, Bisbenzylisoquinoline and Related Alkaloids, in Zitat [4], Vol. 13 (1971).

[71] N.G. Bisset, Curare, in Zitat [6], Vol. 8 (1993).

[72] J. Stanêck, Phthalideisoquinoline Alkaloids, in Zitat [4], Vol. 9 (1967).

[73] M. Shamma, M.A. Slusarchyk, The Aporphine Alkaloids, Chem. Rev. *64* (1964) 60.

[74] M. Shamma, R.L. Castenson, The Oxoaporphine Alkaloids, in Zitat [4], Vol. 14 (1973).

[75] K. Bernauer, W. Hofheinz, Proaporphin-Alkaloide, Fortschr. Chem. organ. Naturstoffe *26* (1968) 245.

[76] K.L. Stuart, M.P. Cava, The Proaporphine Alkaloids, Chem. Rev. *68* (1968) 321.

[77] P.W. Jeffs, The Protoberberine Alkaloids, in Zitat [4], Vol. 9 (1967).

[78] R.H.F. Manske, The Protopine Alkaloids, in Zitat [4], Vol. 4 (1954).

[79] G. Stork, The Morphine Alkaloids, in Zitat [4], Vol. 6 (1960).

[80] D. Ginsberg, The Opium Alkaloids, Interscience, New York, 1962.

[81] K.W. Bentley, The Morphine Alkaloids, in Zitat [4], Vol. 13 (1971).

[82] M.H. Zenk, Pharmazeutische Zeitung, *139* (1994) 4185, und dort zit. Lit. .

[83] R.H.F. Manske, The α-Naphthophenanthridine Alkaloids, in Zitat [4], Vol. 10 (1968).

[84] W.C. Wildman, Alkaloids of the *Amaryllidaceae*, in Zitat [4], Vol. 6 (1960), Vol. 11 (1968).

[85] C. Fuganti, The *Amaryllidaceae* Alkaloids, in Zitat [4], Vol. 15 (1975).

[86] H.T. Openshaw, Quinoline Alkaloids other than *Cinchona*, in Zitat [4], Vol. 3 (1953), Vol 7. (1960), Vol. 9 (1967).

[87] M.R. Uskowic, G. Grethe, The *Cinchona* Alkaloids, in Zitat [4], Vol. 14 (1973).

[88] P.J. Scheuer, The Furoquinoline Alkaloids, in Zitat [5] (1970).

[89] M.F. Grundon, Quinoline, Acridine and Quinazoline Alkaloids, Chemistry, Biosynthesis and Biological Properties, in Zitat [6], Vol. 6 (1989).

[90] J.R. Price, Acridine Alkaloids, in Zitat [4], Vol. 2 (1952).

[91] H.T. Openshaw, The Quinazoline Alkaloids, in Zitat [4], Vol. 3 (1953), Vol. 9 (1967).

[92] A.R. Battersby, H.T. Openshaw, The Imidazole Alkaloids, in Zitat [4], Vol. 3 (1953).

[93] R.K. Hill, The Imidazole Alkaloids, in Zitat [6], Vol. 2 (1984).

[94] P.J. Scheuer, Fortschr. Chem. Org. Naturstoffe, *22* (1964) 265.

[95] R.K. Hill, The Imidazole Alkaloids, in Zitat [6], Vol. 2 (1984).

Nichtheterocyclische Alkaloide

[96] K.-A.Kovar, C.Rösch, A.Rupp, L.Hermle, Pharm. Unserer Zeit *19* (1990) 99.

[97] M.A. ElSohly, *Cannabis* Alkaloids, in Zitat [6], Vol 3 (1985).

[98] W.C. Wildman, Colchicine and Related Compounds, in Zitat [4], Vol. 6 (1960); W.C. Wildman, B.A. Pursey, Colchicine and Related Compounds, in Zitat [4], Vol. 11 (1968).

[99] M.M. Badawi, K. Bernauer, P. van den Broek, D. Gröger, A. Guggisberg, S. Johne, I. Kompis, F. Schneider, H.-J. Veith, M. Hesse, H. Schmid, Pure Appl. Chem. *33* (1973) 81.

[100] M.M. Joullie, R.F. Nutt, Cyclopeptide Alkaloids, in Zitat [6], Vol. 3 (1985).

101 P.G. Waterman, The Indolosesquiterpene Alkaloids of the Annonaceae, in Zitat [6], Vol. 3 (1985).

102 S.W. Pelletier, The Chemistry of the C_{20} Diterpene Alkaloids, Quat. Rev. *21* (1967) 525.

103 S.W. Pelletier, L.H. Keith, Diterpene Alkaloids from *Aconitum*, *Delphinium* and *Garrya* Species, in Zitat [4], Vol. 12 (1970).

104 W.S. Yamamura, Y. Hirata, The *Daphniphyllum* Alkaloids, in Zitat [4], Vol. 15 (1975).

105 M.H. Benn, J.H. Jacyno, The Toxicology and Pharmacology of Diterpenoid Alkaloids, in Zitat [6], Vol. 1 (1983).

106 M.E. Wall, M.C. Wani, Taxol, in Zitat [6], Vol. 9 (1995).

107 O. Jeger, V. Prelog, Steroid Alkaloids: The *Holarrhena* Group, The *Veratrum* Group, [4], Vol. 7 (1960).

108 K. Schreiber, Steroid Alkaloids: The *Solanum* Group, in Zitat [4], Vol. 10 (1968).

109a C.E. Turner, M.A. ElSohly, E.G. Boeren, J. Nat. Prod. (Lloydia) *43* (1980) 169.

109b K.-A. Kovar, Deutsche Apotheker Zeitung *132* (1992) 2302.

Biosynthese und Chemotaxonomie

110 E. Leete, Biosynthesis and Metabolism of the Tobacco Alkaloids, in Zitat [6], Vol. 1 (1983).

111 R. Hegnauer, Chemotaxonomie der Pflanzen. Band 1-8. Eine Übersicht über die Verbreitung und die systematische Bedeutung der Pflanzenstoffe. Birkhäuser, Basel, 1962-1969.

112 M.V. Kisakürek, A.J.M. Leeuwenberg, M. Hesse, A Chemotaxonomic Investigation of the Plant Families of Apocynaceae, Loganiaceae, and Rubiaceae by their Indole Alkaloid Content, in Zitat [6], Vol. 1 (1983).

113 T.J. Curphey, H.L. Kim, Tetrahedron Lett. *11* (1968) 1441.

Alkaloid-Synthesen

Syntheseplanung

114 S. Warren, Organische Retrosynthese, Ein Lernprogramm zur Syntheseplanung, übersetzt von T. Laue, B.G. Teubner, Stuttgart 1997.

Namens-Reaktionen

115 T. Laue, A. Plagens, Namen- und Schlagwort-Reaktionen in der Organischen Chemie, B.G. Teubner, Stuttgart, 1994.

enantioselektive Synthese des Coniins

[116] H. Kunz, W. Pfrengle, Angew. Chem. *101* (1989) 1041.

Nicotin

[117] E. Leete, J. Chem. Soc. Chem. Commun. *1972*, 1091.

Actinidin

[118] J. Wolinski, D. Chan, J. Org. Chem. 30 (1965) *41*; G.W.K. Cavill, A. Zeitlin, Aust. J. Chem. *20* (1967) 349.

Tropinon und Pseudopelletierin

[119] R. Robinson, J. Chem. Soc. *1917*, 762; C. Schöpf, G. Lehmann, W. Arnold, Angew. Chem. *50* (1937) 783.

[120] A.C. Cope, Organic Syntheses Coll. Vol. IV (1963) 816.

Platynecin

[121] E. Röder, T. Borauel, H. Wiedenfeld, Liebigs Ann. Chem. *1990*, 607.

Swainsonin

[122] G.W.J. Fleet, M.J. Gough, P.W. Smith, Tetrahedron Lett. *25* (1984) 1853. Neuere Synthese: W.H. Pearson, E.J. Hembre, J. Org. Chem. *61* (1996) 7217.

Tylophorin

[123] N.A. Khatri, H.F. Schmitthenner, J. Shringapure, S.M. Weinreb, J. Am. Chem. Soc. *103* (1981) 6387.

Porantherin

[124] E.J. Corey, R.D. Balanson, J. Am. Chem. Soc. *96* (1974) 6516.

Lysergsäure

[125] E.C. Kornfeld, E.J. Fornefeld, G.B. Kline, M.J. Mann, D.E. Morrison, R.G. Jones, R.B. Woodward, J. Am. Chem. Soc. *78* (1956) 3087.

Reserpin

[126] R.B. Woodward, F.E. Bader, H. Bickel, A.J. Frey, R.W. Kierstead, J. Am. Chem. Soc. *78* (1956) 2023, 2657; Tetrahedron *2* (1958) 1.

Heterocyclen-Synthesen

[127] T. Eicher, S. Hauptmann, Chemie der Heterocyclen, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1994.

Ibogamin

[128] S.I. Sallay, J. Am. Chem. Soc. *89* (1967) 6762.

Vincadifformin

[129] M.E. Kuehne, J.A. Huebner, T.H. Matsko, J. Org. Chem. *44* (1979) 1063.

Vincamin

[130] P. Pfäffli, W. Oppolzer, R. Wenger, H. Hauth, Helv. Chim. Acta *58* (1975) 1131.

enantioselektive Synthese von 1-Alkyltetrahydroisochinolinen

[131] R. Polniaszek, J.A. McKee, Tetrahedron Lett. *28* (1987) 4511; K. Komori, K. Takaba, J. Kunitomo, Heterocycles *43* (1996) 1681.

Laudanosin

[132] R. Mirza, J. Chem. Soc. *1957*, 4400.

Tetrahydroxyaporphin

[133] B. Franck, L.F. Tietze, Angew. Chem. *75* (1967) 815.

Salutaridin

[134] S. Wiegand, H.J. Schäfer, Tetrahedron *51* (1995) 5341.

Morphin

[135] M. Gates, G. Tschudi, J. Am. Chem. Soc. *78* (1956) 1380.

[136] J.E. Toth, P.L. Fuchs, J. Org. Chem. *52* (1987) 475.

Xylopinin

[137] T. Kametani, K. Ogasawara, T. Takahashi, Tetrahedron *29* (1973) 73.

Chelidonin

[138] W. Oppolzer, K. Keller, J. Am. Chem. Soc. *93* (1971) 3836.

Chinin

[139] E.C. Taylor, S.F. Martin, J. Am. Chem. Soc. *94* (1972) 6218.

Oncinotin-11-on

[140] M.K.H. Doll, A. Guggisberg, M. Hesse, Helv. Chim. Acta *79* (1996) 1359.

Totalsynthesen des Diterpens Baccatin und Taxol-Partialsynthese

[141] K.C. Nicolaou, E.J. Sorensen, Classics in Total Synthesis, VCH, Weinheim 1996, und dort zit. Lit. .

[142] J.N. Denis, A. Correa, A.E. Greene, J. Org. Chem. *55* (1990) 1957.

Hexahydrocannabidiol

[143] Z.G. Lu, N. Sato, S. Inoue, K. Sato, Chem. Lett. *1992*, 1237.

Opioid-Analgetika

[144] G. Seitz, Pharmazeutische Zeitung *137* (1992) 87 und dort zit. Lit. .

Endogenes Morphin

[145] T. Amann, M.H. Zenk, Deutsche Apotheker Zeitung *136* (1996) 519, und dort zit. Lit. .

Synthesen des Buprenorphins und anderer Opioide (Methadon u.a.)

[146] A. Kleemann, J. Engel, Pharmazeutische Wirkstoffe, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1982, und dort zit. Lit. .

[147] D. Lednicer, L.A. Mitscher, The Organic Chemistry of Drug Synthesis, J. Wiley & Sons, New York, London, Vol. I 1977, Vol. II 1980.

[148a] G. Satzinger, Liebigs Ann. Chem. *728* (1969) 64;

[148b] L.E. Overman, C. Bruce, R.J. Doedens, J. Org. Chem. *44* (1979) 4183.

[149] M.F. Semmelhack, G.R. Clark, J.L. Garcia, J.J. Harrison, Y. Thebtaranonth, W. Wulff, A. Yamashita, Tetrahedron *37* (1981) 3957.

[150] O. Schnider, J. Hellerbach, Helv. Chim. Acta *33* (1950) 1437; O. Schnider, A. Grüssner, Helv. Chim. Acta *34* (1951) 2211.

Amphetamin-Halluzinogene

[151] P. Imming, Pharmazeutische Zeitung *141* (1996) 11, und dort zit. Lit. .

[152] L. Edelano, Ber. Dtsch. Chem. Ges. *20* (1887) 616.

[153] G. Alles, J. Pharm. Exp. Ther. *47* (1933) 339.

[154] B.W. Care, J. Med. Chem. *33* (1990) 687.

[155] W. Keup, Deutsche Apotheker Zeitung *136* (1996) 4503.

Tryptamin-Halluzinogene

[156] F. Benington, R.D. Morin, L.C. Clark, J. Org. Chem. *23* (1958) 1977.

[157] C.Y. Chen. C.H. Senanayake, T.J. Bill, R.D. Larsen, T.R. Verhoeven, P.J. Reider, J. Org. Chem. *59* (1994) 3738.

Sachverzeichnis

Fuhrmann

Allgemeine Toxikologie für Chemiker

Einführung in die Theoretische Toxikologie



Dieses Buch ist hervorgegangen aus einer zweistündigen Vorlesung über Toxikologie, die am Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg seit 1980 gehalten wird. Es ist das Anliegen dieser kurzgefaßten Einführung in die Allgemeine Toxikologie, Chemikern und anderen Naturwissenschaftlern eine Vorstellung zu geben, wie toxische Substanzen auf den menschlichen Körper einwirken können. Dabei spielt die Natur der körpereigenen Aufnahmeflächen wie Haut, Lungen, Verdauungs- und Darmtrakt sowie ganz allgemein der Aufbau der Zellmembranen eine bedeutende Rolle. Durch die Einteilung des Menschen in verschiedene Kompartimente können die Bewegungen von toxischen Substanzen in dem offenen dynamischen System des menschlichen Körpers auch mathematisch nachvollzogen werden, wobei die Metabolisierung, Bindung und Ausscheidung des Stoffes von Bedeutung sind. Es wird Wert darauf gelegt, dem Nichtmediziner die wichtigsten Prinzipien der Toxikologie auch ohne eingehende anatomische Grundkenntnisse nahezubringen.

Aus dem Inhalt

Einführung in die Allgemeine Toxikologie: Geschichte, Definition, Aufgabengebiete, Begriff des Antidots, Methoden der Toxizitätsprüfung – *Toxikokinetik:* Aufnahme von toxischen Substanzen, Verteilung, Bindung, Speicherung, Stoffwechsel und Ausscheidung. Modellvorstellungen – Toxikodynamik: Begriff des Rezeptors, Bindungskräfte am Rezeptor, Charakterisierung, mathematische Konsequenzen der Fremdstoff-Rezeptor-Wechselwirkungen – Ausgewählte Beispiele über toxische Mechanismen – Behandlungsprinzipien bei akuter Vergiftung

Von Prof. Dr.
Günter Fred Fuhrmann
Universität Marburg

1994. II, 201 Seiten.
13,7 x 20,5 cm.
Kart. DM 29,80
ÖS 218,– / SFr 27,–
ISBN 3-519-03520-0

(Teubner Studienbücher)

Preisänderungen vorbehalten.

B. G. Teubner Stuttgart · Leipzig

